# DER EINFLUSS DES ZIGARETTEN-RAUCHENS AUF KREISLAUFFUNKTION UND FRÜHE ATHEROGENESE BEIM MENSCHEN

– unter besonderer Berücksichtigung von Viskometrie, Hämorheologie, Thrombozyten-funktion, Blutlipiden und akraler Durchblutung –

Franz-Xaver Breu

Diss
München
1985

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Fruhmann

# DER EINFLUSS DES ZIGARETTENRAUCHENS AUF KREISLAUFFUNKTION UND FRÜHE ATHEROGENESE BEIM MENSCHEN

- unter besonderer Berücksichtigung von Viskometrie, Hämorheologie, Thrombozytenfunktion, Blutlipiden und akraler Durchblutung -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz-Xaver Breu

aus

München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Marshall
Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Fruhmann
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 2. LITERATURÜBERBLICK | 4 |
| 2.1. Bedeutung von Arteriosklerose und Thrombose für die Entwicklung der Angiopathien | 4 |
| 2.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren | 4 |
| 2.1.2. Pathologie | 7 |
| 2.1.3. Initialprozesse und weitere Pathogenese | 14 |
| 2.1.3.1. Thrombozyten | 14 |
| 2.1.3.2. Hämorheologie | 30 |
| 2.1.3.3. Lipoproteine und Arteriosklerose | 40 |
| 2.2. Angiopathierisikofaktor Zigarettenrauchen | 45 |
| 2.2.1. Allgemeine Bedeutung und Geschichtliches | 45 |
| 2.2.2. Epidemiologie und Risikofaktor | 46 |
| 2.2.3. Inhaltsstoffe | 59 |
| 2.2.3.1. Nikotin | 61 |
| 2.2.3.2. Kohlenmonoxid | 68 |
| 2.2.4. Zigarettenrauch (allgemein) | 89 |
| 2.2.5. Die Auswirkungen von Zigarettenrauchen auf | 95 |
| 2.2.5.1. Thrombozytenfunktion | 95 |
| 2.2.5.2. Blutviskosität | 98 |
| 2.2.5.3. Hämatokrit | 104 |
| 2.2.5.4. Lipoproteine und Blutlipide | 107 |
| 2.3. Viskosität des Blutes und ihre Messung | 112 |

Seite

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 135

3.1. Ein neues Kapillarviskometer 135
3.1.1. Versuchsplanung und -aufbau 135
3.1.2. Ergebnisse 137

3.2. Rauchversuche 154
3.2.1. Versuchsplanung und -aufbau der ersten Studie (10 Probanden, je 5 nikotinhaltige Zigaretten, Scheinrauchen) 154
3.2.2. Ergebnisse 164
3.2.3. Versuchsplanung und -aufbau der zweiten Studie (6 Probanden, je 2 nikotinhaltige Zigaretten, 15-minütiges Rauchen nikotinfreier Zigaretten) 173
3.2.4. Ergebnisse 186

4. BEURTEILUNG UND DISKUSSION 208

4.1. Viskosimetrie 208

4.2. Rauchversuche 219

5. ZUSAMMENFASSUNG 248

6. LITERATUR 252

## 1. EINLEITUNG

Rauchen soll anregen und beruhigen. Es soll die Konzentrationsfähigkeit verbessern und ein gutes Mittel gegen die Langeweile sein. Außerdem soll es entspannen und den Kontakt zu anderen Menschen erleichtern. Es gibt also eine Reihe von Gründen, die für das Rauchen sprechen. Ein wichtiger jedoch spricht dagegen: Rauchen schadet der Gesundheit. Die Menschen der industrialisierten Länder sind heute zahlreichen Umweltgiften ausgesetzt. Von all diesen Noxen steht der Tabak weltweit an erster Stelle, gemessen an den nachweislich erzeugten Schäden. Diese Spitzenposition hat er zu Beginn dieses Jahrhunderts übernommen.

Eine weitere Führungsposition scheint das inhalierende Rauchen, speziell das Zigarettenrauchen, neben Hypertonie und Hypercholesterinämie als Risikofaktor I. Ordnung für das Herz-Kreislauf-System einzunehmen (s.u.).

Dieser Zusammenhang gewinnt seine medizinische Bedeutung durch die Tatsache, daß laut Todesursachenstatistik in der BRD die Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems mit etwa 50% mit großem Abstand vor den bösartigen Neubildungen (18%) rangieren. An dritter Stelle der Todesursachen liegen die Erkrankungen der Atmungsorgane mit 8% (270). Diese Zahlen gelten in etwa für alle hochzivilisierten Länder der Erde.

Diese Tatsachen allein schon verpflichten zu einer verstärkten Auseinandersetzung mit dem Problemkreis der Angiopathien, im besonderen der Arteriosklerose, ihren Risikofaktoren und möglicher kausal-pathogenetischer Zusammenhänge.

In der vorliegenden Arbeit wurde einerseits ein Überblick über dieses Thema hergestellt (Gliederungspunkt 1. und 2.), andererseits wurde versucht, einige der bisher an Tieren untersuchten akuten Wirkungen von Zigarettenrauch auf Blut und Gefäße am Menschen zu reproduzieren. Zu diesem Zweck wurden Rauchversuche an 10 Studenten durchgeführt und die akuten Wirkungen von Scheinrauchen und inhalierendem Zigarettenrauchen mit der Testzigarette E 76 auf Hämatokrit, Thrombozytenfunktion, Lipoproteine und Blutviskosität untersucht (Gliederungspunkt 3.2. und 4.2.). In einer weiteren Untersuchung wurden im Rahmen einer Pilotstudie weitere Rauchversuche an 6 gesunden Probanden durchgeführt, wobei sowohl nikotinhaltige, wie auch nikotinfreie Zigaretten geraucht wurden. Bei diesen Untersuchungen war das primäre Ziel, die akuten Wirkungen des Nikotins von denen des Kohlenmonoxids besser abgrenzen zu können. Hierbei wurden neben Hämatokrit, Thrombozytenfunktion, Carboxyhämoglobin, Hämoglobin, mittlerem Zellhämoglobin, Erythrozyten-, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, Blutglukose, Laktatdehydrogenase, Triglyceriden, Cholesterin und Lipoproteinen auch die akrale Durchblutung anhand eines Volumen-Puls-Oszillogramms und ein Ultraschall-Doppler-Sonogramm aufgezeichnet. Der Gehalt an Schwefeldioxid und Kohlenmonoxid im Rauch der nikotinfreien Zigarette wurde gemessen (Gliederungspunkt 3.2. und 4.2.).

Für die Messung der Blutviskosität stand ein neues Kapillarviskosimeter zur Verfügung. Dieses Gerät wurde vor den Rauchversuchen erprobt; es wird in einem eigenen Abschnitt dieser Arbeit darüber berichtet (Gliederungspunkt 3.1.). In einer weiteren Untersuchung an Personen, die in der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München untersucht worden waren, wur-

de bei 100 Männern und 93 Frauen das Hämoglobin, die Erythrozyten- und Leukozytenzahl, sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit untersucht. Die Werte wurden nach Raucher und Nichtraucher getrennt und verglichen.

# 2. LITERATURÜBERBLICK

## 2.1. Bedeutung von Arteriosklerose und Thrombose für die Entwicklung der Angiopathien

### 2.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Nach einer Prognose der WHO werden die durch Koronarsklerose bedingten Herzkrankheiten in den kommenden Jahren zur größten Epidemie, die die Menschheit je erlebt hat, sofern es nicht gelingt, diese Entwicklung durch eine konzentrierte Erforschung von Ursache und Prävention abzuwenden.

In Europa liegt der prozentuale Anteil kardiovaskulärer Todesursachen (vor allem Herz und ZNS) zwischen 30 und 50% (270). Die Zahl der Sterbefälle durch die Koronarsklerose ist in der BRD von 1952 bis 1972 auf das Fünffache angestiegen. Wenn die jetzige Entwicklung anhält, wird es gegen Ende unseres Jahrhunderts pro Jahr ca. 1 Million Neuerkrankungen durch Erscheinungsformen der koronaren Herzkrankheit geben; darunter eine halbe Million Patienten mit frischem Herzinfarkt. Derzeit ist bei 500 000 Neuerkrankungen jährlich mit rund 250 000 Herzinfarkten zu rechnen und zwar bei immer jüngeren Menschen. In der BRD stirbt bereits jeder zweite an einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems (75, 162, 270). In der Altersgruppe der 55 bis 64 jährigen starben 1977 über zehnmal mehr am akuten Herzinfarkt als im Straßenverkehr ums Leben kamen.

Durch große Anstrengungen in der epidemiologischen Forschung sind gesicherte statistische Zusammenhänge zwischen bestimmten Risikofaktoren und der Auftretenswahrscheinlichkeit einer obliterierenden, stenosierenden Arteriopathie gefunden worden.

Schettler (298) differenziert zwischen Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung. Die erste Gruppe bilden Hypercholesterinämie, inhalierendes Zigarettenrauchen und Hypertonie. Zur zweiten Gruppe werden Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie und körperliche Inaktivität gezählt.

Im Sektionsgut, in dem ein Herzinfarkt die Todesursache war, ist die Hypertonie mit erhöhtem Herzgewicht als Risikofaktor bekannt. Infarktherzen weisen im Durchschnitt ein Gewicht von 500 g auf. 60% der Infarktpatienten haben eine Hypertonie. Die Rolle des Blutdrucks für die Entstehung der Arteriosklerose wird eindrucksvoll bei Patienten mit Aortenisthmusstenose demonstriert. Herzwärts von der Stenose entwickelt sich eine hochgradige Arteriosklerose, peripher davon fehlt sie mit Ausnahme der unmittelbar auf die Stenose folgenden Erweiterungszone.

Patienten mit einer Hypercholesterinämie (mehr als 250 mg/100 ml = 6,5 mmol/l) haben innerhalb von 10 Jahren ein Infarktrisiko von 10% (270). Zwischen kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und der Höhe des Serumcholesterins besteht eine enge Beziehung (169, 174, 115). Die Hypercholesterinämie steht in der Rangordnung der Risikofaktoren für Koronarsklerose an erster Stelle. An den peripheren und zerebralen Gefäßen dominiert Zigarettenrauchen und Hypertonie. Es muß hervorgehoben werden, daß es sich dabei nicht um eine bloße Assoziation von Befunden handelt, sondern daß die Beziehung zwischen Blutfetterhöhung und kardiovaskulärem Risiko kontinuierlich ist. Das heißt, daß das koronare Risiko mit der Höhe des Cholesterinspiegels annähernd linear ansteigt. Gemäß der Framingham-Studie (170) steigt das Risiko für eine Koronarerkrankung bei Serumcholesterinwerten oberhalb 300 mg% auf nahezu das Fünffache an. Ebenso ist bei periphe-

ren arteriellen Verschlußkrankheiten die Hypercholesterinämie zweimal so häufig wie in der nicht selektierten Gesamtbevölkerung (189).

Bis zu zwei Drittel des Serumcholesterins werden in den LDL (Lipoproteine niedriger Dichte) transportiert, die als die atherogene Lipoproteinfraktion anzusehen ist. Da die triglyzeridreichen VLDL (Lipoproteine sehr niedriger Dichte) negativ mit den HDL-Konzentrationen (Lipoproteine hoher Dichte) korrelieren und LDL aus VLDL intravaskulär gebildet werden, sind sie ebenfalls als Risikofaktoren anzusehen (223, 57). (Weiteres über Lipoproteine s.u.).

Bei den Diabetikern stehen heute unter den Todesursachen nicht mehr das Coma diabeticum oder Infektionen an erster Stelle, sondern die Arteriosklerose mit ihren Folgeerkrankungen. Am folgenschwersten sind die Veränderungen in den Koronarien und den Beinarterien; letztere machen nicht selten eine Amputation des Beines notwendig. Beim Diabetes mellitus scheinen die diese Erkrankung begleitende Hyperlipidämie und der Hypertonus die für die Arteriosklerose verantwortlichen Faktoren zu sein (270).

Über den Risikofaktor inhalierendes Zigarettenrauchen wird im folgenden Kapitel berichtet.

Nicht alle Menschen, die denselben Risikofaktoren ausgesetzt sind, entwickeln eine gleich schwere Arteriosklerose, was für eine "innere" Disposition spricht. Auf die Bedeutung ererbter Anlagen weist die Beobachtung hin, daß bei eineiigen Zwillingen bei der Koronarsklerose eine Konkordanz von 50%, bei zweieiigen dagegen nur von 25% beobachtet wurde. Auch die Konstitution spielt eine gewisse Rolle: Pykniker erkranken im Durchschnitt früher an Arteriosklerose als Leptosome (155).

Im Mittelpunkt psychosomatischer Forschungen der letzten Jahrzehnte stand eine Persönlichkeitshaltung, die von Rosenman und Mitarbeiter (263) als Risikofaktor für den Herzinfarkt, von Blumenthal und Krantz (45, 188) für die Arteriosklerose der Koronararterien beschrieben wurde. Dabei liegt diese spezifische Persönlichkeitshaltung, als Verhaltensmuster A berühmt geworden, in ihrem prospektiven Risiko etwas unter dem Cholesterinspiegel und etwas über dem diastolischen Blutdruck.

Der Stellenwert, der den einzelnen Risikofaktoren zukommt, ist nicht unumstritten. Vor allem Risikofaktoren aus dem psycho-sozialen Bereich sind noch zu wenig begründet. Schon Rudolf Virchow (1821-1902) sah zum Beispiel Epidemien im Zusammenhang mit Kulturstörungen. Gerade der Risikofaktor "Zigarettenrauchen" scheint mit dieser Sichtweise in Beziehung zu stehen. Außerdem darf eine intensive Suche nach weiteren Risikofaktoren keinesfalls unterlassen werden, wo doch die Arteriosklerose einen polyätiologischen Hintergrund hat und eine Reihe von Risikofaktoren noch unentdeckt sein könnten.

### 2.1.2. Pathologie

Die Arteriosklerose ist die häufigste und wichtigste Gefäßerkrankung. Wenn in der Epidemiologie und Todesursachenstatistik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Rede ist, so muß (besonders bei akuten Ereignissen, wie z.B. dem Herzinfarkt) die arterielle und venöse Thrombose mitbetrachtet werden; sie ist die Hauptursache für den akuten Verschluß eines Gefäßes (276).

Der Pathologe Rokitansky (1804-1878) war einer der ersten, der sich mit der Pathogenese der Arteriosklerose auseinandersetzte. Er sah die Ursache der Gefäßwandverdickung in einer Ablagerung von Blutsubstanzen und Blutgerinnseln. Virchow (1821-1902) sah dieselbe Gefäßwandverdickung als eine "parenchymatöse Entzündung" an - eine Ansicht, die auch heute noch diskutiert wird. Für ihn galten folgende pathogenetischen Bedingungen für die Thrombose: Gefäßwandläsion, Strömungsverlangsamung, Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Diese Virchowsche Trias hat heute noch uneingeschränkt Gültigkeit. Marchand (1904) bezeichnete die Lipideinlagerungen in die Gefäßwand als "degenerative Verfettung". Er prägte den Begriff der "Atheromatose", was die Verfettung zum Ausdruck bringt. 1913 ist es erstmals Anitschkow und Chalatow im Tierexperiment gelungen, durch cholesterinreiche Kost der Arteriosklerose ähnliche Gefäßwandveränderungen zu erzeugen. Daraus entwickelte sich die von vielen heute noch bevorzugte Theorie, daß Arteriosklerose Folge einer primären und fortschreitenden Lipoidinfiltration in die Intima sei.

Das morphologische Bild der Arteriosklerose ist uneinheitlich, und unter dem Namen der Arteriosklerose werden verschiedene krankhafte Veränderungen zusammengefaßt. Im Vordergrund stehen dabei herdförmige Intimaveränderungen. Nach der Definition der WHO ist Arteriosklerose "eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend in herdförmiger Ansammlung von Lipoiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media".

Die Arteriosklerose der Aorta z.B. beginnt mit degenerativen Wandveränderungen bereits vor dem 30.

Lebensjahr und nimmt in ihrem Schweregrad mit dem Alter stark zu. Eine Lipoidose findet sich zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr bei Männern immer (Sektionsgut), bei Frauen in 60% der Fälle; jenseits des 70. Lebensjahres sind Frauen stärker betroffen. Allgemein jedoch ist die Arteriosklerose bei Männern stärker ausgeprägt (270).

Die formale Pathogenese der Arteriosklerose ist noch nicht lückenlos bekannt. Im Vordergrund stehen Veränderungen der Gefäßwand und des Gefäßinhaltes, welche als Funktionseinheit anzusehen sind (261). Das Intimaödem wird übereinstimmend als ein Frühstadium der Erkrankung aufgefaßt und wird auf eine gestörte Perfusion der inneren Wandschichten zurückgeführt. Der erste Schritt der Pathogenese scheint eine Quellung der subendothelialen Grundsubstanz zu sein. Lipoproteine und Fibrinogen sickern ein, Kalzium wird gebunden. Aktivierte intimale Mesenchymzellen (ausgewanderte Mediamuskelzellen?) produzieren kollagene Fasern, das Polster wird fibrös. In der Tiefe der Beete können sich Quellungen und Nekrosen abspielen und Lipide eingelagert werden. Einem alten arteriosklerotischen Beet kann man seine Entstehungsgeschichte nicht mehr ansehen. Offenbar können verschiedene Wege zu demselben Spätstadium führen (155). Aus Tierversuchen ist bekannt, daß eine Endothelschädigung die Permeabilität steigert und z.B. die Penetration von zugeführten Lipiden fördert. Diese Tatsache ist beim Menschen noch nicht erwiesen (155).

Wie bereits aufgeführt, nehmen erhöhte Cholesterin- und Lipidwerte im Blut eine wichtige Stelle unter den Veränderungen des Gefäßinhaltes ein. Als weitere diskussionswürdige Veränderungen gelten u.a. die Thrombozytenfunktionsänderung und Störungen von Gerinnung und Hämorheologie.

Arteriosklerotische Plaques begünstigen sekundär die Thrombenentstehung. Parietale Thromben können inkorporiert und in sklerotische Beete umgewandelt werden (155).

Die Thrombose wird definiert als intravitale und intravasale Blutgerinnung und ist von den physiologischen Gerinnungsvorgängen abzugrenzen.

Als Ursache für die Thrombenbildung kommt in Frage:

1. Veränderungen der Gefäßwand
2. Veränderungen der Blutzusammensetzung und beschleunigte Gerinnung (nach 76)
3. Veränderungen des Blutstromes, Verlangsamung der Zirkulation (Prästase, Stase) (gemäß der Virchowschen Trias).

1. Veränderungen der Gefäßwand:

Jede Läsion der Gefäßwand führt zur Thrombozytenadhäsion. Aus Thrombozyten und Gewebe wird ADP freigesetzt, das die Thrombozytenaggregation steigert. Durch Thrombozyten- und Gewebsthrombokinase wird die Fibringerinnung eingeleitet. Das entstandene Thrombin und Fibrin führt durch weitere Thrombozytenaggregation zum Abscheidungsthrombus (weiteres und näheres über Thrombozytenfunktion s.u.). Der Gefäßwandveränderung kann folgendes zugrunde liegen: Entzündungen (Phlebitis, Arteriitis, Endokarditis); sklerotische Veränderungen (Arteriosklerose, besonders Koronarsklerose); Traumen; hypoxische Schäden (Stase, allgemeine Hypoxie, venöse Stauung); toxische Einflüsse (?) u.a..

2. Veränderungen der Blutzusammensetzung und beschleunigte Gerinnung:

Bei Polyzythämie begünstigt u.a. die erhöhte Blutviskosität die Thrombenbildung. Auch die Bildung von Erythrozytenaggregaten nach fettreichen Mahlzeiten oder bei Strömungsverlangsamung fördert die Thrombosebereitschaft. Eine Thrombozytose, erhöhte Thrombozytenaggregations- und -adhäsionsfähigkeit (s.u.), jede Schädigung der Intima über das "intrinsic system" und alle größeren Gewebsschädigungen über das "extrinsic system" beschleunigen die Gerinnung und können zu Thromben führen. Zu den humoralen Ursachen der Thrombose gehört weiter die Störung von Gerinnungsfaktoren (Mangel an Hemmfaktoren: PG $I_2$, Antithrombin III) und eine vermehrte Verfügbarkeit von Kalzium.

3. Veränderung des Blutstromes:

Die verlangsamte Zirkulation ist vielleicht der wichtigste pathogenetische Faktor für umfangreiche Thrombosierungen. Er erklärt weitgehend die Tatsache, daß verschließende Thromben so häufig in Venen auftreten; besonders bei Strömungsverlangsamung durch lokale Stauungshyperämie oder lokale Behinderung des Blutabflusses, Blutdrucksenkung oder Bettruhe. Die Thrombenbildung in Aneurysmen, Varizen und in den Herzhöhlen bei Klappenfehlern scheint auf Störungen der Strömung durch Wirbelbildungen zurückführbar zu sein (s. u.) (nach 76, 109).

Alle drei Ursachenkomponenten treten fast nie nur isoliert, sondern meist kombiniert - mit verschiedener einzelner Gewichtung - auf.

Unter den Thromben sind drei verschiedene Arten zu unterscheiden:

Abscheidungsthrombus,
Gerinnungsthrombus,
gemischter Thrombus (109).

Auf den Abscheidungsthrombus soll näher eingegangen werden, da er im Rahmen dieser Arbeit eine wichtige Rolle spielt.

Der Abscheidungsthrombus, als parietaler Thrombus der Wand der Gefäße oder des Herzens anhaftend, hat eine typische Gestalt: Konglomerate von Thrombozyten bilden ein lamelläres Gerüst. Die Thrombozytenbalken sind von Fibrin umgeben, das auch die Plättchen untereinander verspannt. Dem Fibrin sind Leukozyten beigemischt, die sich mantelförmig um die Thrombozytenbalken ablagern. Dazwischen finden sich massenhaft Erythrozyten. Makroskopisch ragen die Thrombozytenbalken über die Thrombusoberfläche hervor, so daß eine Riffelung quer zur Richtung des Blutstromes entsteht (Sandbankrelief). Der Abscheidungsthrombus hat eine graurote Farbe und ist in seiner Beschaffenheit brüchig.

Er entsteht überwiegend durch Gefäßwandläsionen, in deren Bereich Thrombozyten haften bleiben (109, 269).

Diese Ablagerung von Thrombozyten ist jedoch am Tiermodell auch auf intakt erscheinendem Endothel beobachtet worden (140, 209; formale Pathogenese, Thrombozyten s.u.).

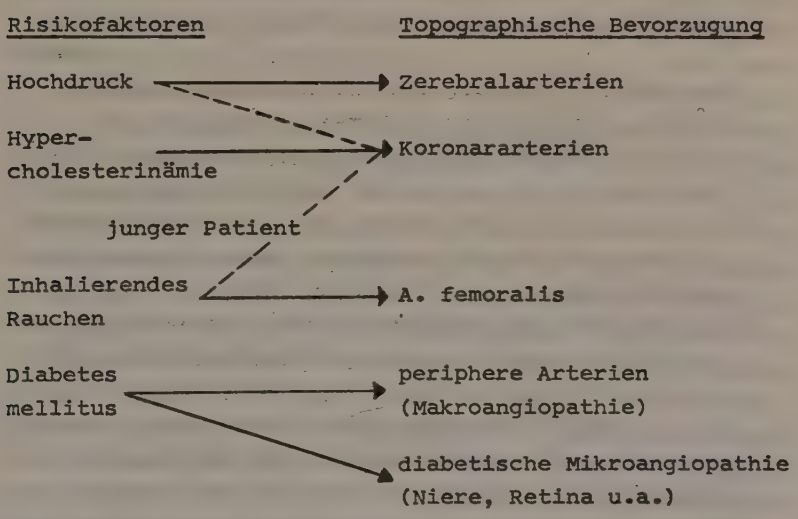
Arterielle Verschlußkrankheit:

Dieser übergeordnete klinische Begriff umfaßt pathologisch-anatomische Gefäßverschlüsse, meist der unteren Extremität, die auf dem Boden einer Arteriosklerose mit Thrombosen oder Embolie bzw. des eigenständi-

gen Krankheitsbildes der Winiwarter-Buergerschen Thrombangiitis obliterans entstanden sind (270). Im Sektionsmaterial treten weitaus häufiger Fälle von arteriosklerotisch-thrombotischen Verschlüssen auf als von Thrombangiitis obliterans (270).

Für die arterielle Verschlußkrankheit gelten die gleichen Risikofaktoren, wie für den Herzinfarkt und die Arteriosklerose im allgemeinen; vornehmlich Hypertonie, Zigarettenrauchen, Hyperlipämie (350).

Die einzelnen Risikofaktoren haben ihre bevorzugte Entsprechung in verschiedenen Gefäßprovinzen (nach 216):



## 2.1.3. Initialprozesse und weitere Pathogenese der Arteriosklerose und Thrombose im Sinne der obliterierenden Angiopathie

### 2.1.3.1. Thrombozyten

Die Blutplättchen, Abkömmlinge der Megakaryozyten des Knochenmarks, erscheinen im frischen Blutstropfen in der sog. Zirkulationsform als Gruppen winziger rundlicher oder spindelförmiger, grünlich glänzender, homogener Körperchen (29).

Der Durchmesser der Plättchen bewegt sich zwischen 1 und 4 µm, ihre Dicke 0,50-0,75 µm. Im Lichtmikroskop liegt unter der die Blutplättchen umgebenden Membran eine Zone unstrukturierten Protoplasmas, das Hyalomer. Weiter innen sind Granula in die plasmatische Grundsubstanz eingelagert, das Granulomer. Ferner findet man Mikrotubuli und Filamente, die als kontraktile Strukturen angesehen werden. Der Begriff "Granulomer" umfaßt sehr heterogene Strukturen. Etwa 80% des Granulomers besteht aus ovoiden Teilchen, deren dichte Substanz eine Membran umgibt; in ihrer Matrix liegen Verdichtungszonen, gelegentlich auch Fibrineinschlüsse. Diese als Granulomer $\alpha$ bezeichneten Partikel sind die Träger der Gerinnungsfaktoren; außerdem enthalten sie lysosomale Enzyme. Zum Granulomer werden ferner sehr kleine Mitochondrien (Granulomer $\beta$ ), kleine Vesikel und Schläuche (Granulomer $\gamma$ ), gespeicherte eisenhaltige Partikel (Granulomer $\delta$ ) und oft große Gruppen von Glykogenkörnchen (Granulomer $\varepsilon$ ) gerechnet. Das Vorkommen von Fettröpfchen in den Blutplättchen beruht auf Phagozytose (29, 311). Die Thrombozyten sind außerdem zur Pinozytose imstande (319).

Die Phagozytosefähigkeit richtet sich gegen Fremdkörper aller Art, darunter auch Bakterien und Viren,

was für die Abwehrfunktion des Körpers wichtig ist. In Thrombozyten wurden Lysosomen gefunden, die wahrscheinlich mit dieser Phagozytosefähigkeit zusammenhängen und eine wichtige Rolle nicht nur bei immunologischen, sondern auch entzündlichen Reaktionen spielen. Sie nehmen Einfluß auf das Bindegewebe und erhöhen die Gefäßpermeabilität; überhaupt können die Thrombozyten mehrere Substanzen abgeben, die die Gefäßpermeabilität ändern (237).

Mit der in der Klinik üblichen Zählmethode von Fonio werden normalerweise 200 000 bis 300 000 Plättchen in einem $mm^3$ ermittelt. Sie sind damit nach den Erythrozyten die am häufigsten vorkommenden Blutzellen; sie haben jedoch wegen ihrer geringen Größe wahrscheinlich wenig Einfluß auf die Fließfähigkeit des normalen Blutes (29, 311).

In Schwankungen der Thrombozytenzahl manifestiert sich u.a. der Einfluß nervöser und humoraler Faktoren auf die Zusammensetzung des Blutes. Vermehrung und Verringerung der Plättchen treten z.B. im Verlaufe des Verdauungsvorganges auf. Ferner führt die Erregung des Sympathikus zu einer Vermehrung der Thrombozyten im Blut. Auch nach Blutverlusten kommt es zur Erhöhung der Plättchenzahl. Die während des menstruellen Zyklus auftretenden Zahlenschwankungen, wahrscheinlich abhängig von der endokrinen Tätigkeit des Ovars, entsprechen einer Kurve, deren Höhepunkt um den 15. bis 16. Tag nach der Menstruation gelegen ist. Während der Menstruation ist die Thrombozytenzahl am niedrigsten. Das quantitative Verhalten der Thrombozyten wird weitgehend durch die Milz bestimmt, was sich auch daran zeigt, daß nach Entfernung der Milz die Thrombozytenzahl stark ansteigt (29).

Im Gegensatz zu den Erythrozyten, die im Laufe ihrer Entwicklung sowohl den Kern als auch alle Zellorganellen verlieren und damit - biochemisch gesehen -

sehr primitiv reagieren, besitzen die Thrombozyten alle Speicherorganellen, Mitochondrien und Enzymsysteme, die für einen sehr aktiven Stoffwechsel notwendig sind. Die im Thrombozytenplasma vorhandenen Granula können viele Wirkstoffe speichern, z.B. Serotonin (5-Hydroxytryptamin), Histamin, Adrenalin, Noradrenalin, Kalzium, Phosphat, Fibrinogen, und diese auf bestimmte Reize hin freisetzen (29, 311). Dazu kommen Phospholipide (Plättchenfaktor 3), Thrombasthenin (ein kontraktiles Protein) und Thromboxan $A_2$ (der stärkste bisher bekannte Thrombozytenaggregationsförderer), außerdem die Enzyme der Glykolyse, des Pentosephosphatzyklus, des Zitratzyklus, der Atmungskette und ATP-ase, ein hoher Gehalt an ATP, ADP und cyclo-AMP (29).

Funktion:

Da die intakte Gefäßwand eine wichtige Rolle spielt, das Blut flüssig zu erhalten, umgekehrt die Bestandteile des Blutes die Intaktheit der Gefäßwand garantieren, sind Gefäßwand und Blut als eine Funktionseinheit anzusehen (261, 145). Unter physiologischen Bedingungen kommt es nicht oder nur in nicht beobachtbarem Ausmaß zu Ablagerungen von strömenden Elementen des Blutes auf der Innenwand von Gefäßen. Unter pathologischen Bedingungen kann eine solche Ablagerung aber sowohl vom Endothel als auch vom Blut her ausgelöst werden.

Die pathologische Bedingung, die die physiologische Reaktion der Thrombozyten veranlaßt, ist die Gefäßwandläsion und die darauffolgende nötige Gerinnung. Die Thrombozyten nehmen bei der Blutstillung eine Schlüsselstellung ein, weil sie in dreifacher Hinsicht funktionell aktiv sind (99):

1) Bildung eines Plättchenthrombus
2) Freisetzung des Plättchenfaktors 3, eines für die plasmatische Gerinnung im "intrinsic-system" unentbehrlichen Phospholipids
3) Freisetzung von vasoaktiven Aminen (Serotonin, Adrenalin, Histamin) und $TxA_2$.

Bei Verletzungen des Endothels werden unterhalb der abgelösten oder verletzten Endothelzelle Makromoleküle der Basalmembran freigelegt, an die der Thrombozyt sehr leicht anhaftet. Die Haftung wird mitunter dadurch erleichtert, daß die elektrostatische Repulsion, die zwischen Thrombozyt und Endothelzelle normalerweise aufgrund der gleichartigen, nämlich negativen Oberflächenladung besteht, weggefallen ist (311). Noch weitere Mechanismen, die zur Adhäsion von Thrombozyten führen, stehen zur Diskussion (s.u.).

Mit dieser Thrombozytenadhäsion wird bei größeren Gefäßwandläsionen die primäre Hämostase eingeleitet. Diese Adhäsion findet auf drei verschiedene Arten statt (nach 136):

1) Anlagerung einzelner Thrombozyten an einer Oberfläche mit folgender Ausbreitung (Adhäsion)
2) Thrombozytenanlagerung an bereits adhärente Plättchen (Aggregation)
3) Aggregation von Thrombozyten mit sekundärer Adhäsion der Komplexe.

Normale, inaktive Thrombozyten liegen bei schneller Strömung in ihrer typischen Stromlinienform vor (311). Sie sind orientiert und rotieren um ihre eigene Achse. Dabei treffen sie höchst selten auf andere gleichartige Zellen. Auch im Moment der Kollision findet keine dauerhafte Wechselwirkung unter ihnen statt. Dies ändert sich sofort, wenn die Thrombozyten aktiviert werden, wie es bei beschriebender Gefäßwandläsion der

Fall ist. Diese Aktivierung des Plättchens wird mit visköser (klebriger) Metamorphose beschrieben. Sie läuft sichtbar in 4 Phasen ab (nach 136, 269, 311): In der ersten Phase der Adhäsion schwellen die Thrombozyten an (Membranstörung?), bilden Pseudopodien aus und lagern sich aneinander. Es beginnt der Abbau des reichlich in den Thrombozyten vorhandenen ATPs. Die entstandenen Aggregate sind zunächst noch reversibel.

In der zweiten Phase ist die äußere Membran der einzelnen Thrombozyten noch weitgehend intakt. Das Granulomer verlagert sich in das Zentrum der Blutplättchen.

Während der dritten Phase (Thrombozytorhexis) lösen sich die äußeren Membranen der Thrombozyten auf. Im Zentrum zerfallen die verschiedenen Anteile des Granulomers. Am äußeren Rand bilden sich Protrusionen. Am Rande der parietal adhärenten Aggregate wird jetzt erstmals Fibrin sichtbar.

In der letzten Phase, der Thrombozytolyse, zerfallen die Thrombozyten vollständig zu granulärem Material. Dieser "Trümmerhaufen" wird von reichlich Fibrin durchsetzt (269).

Eberth und Schimmelbusch benützten 1888 als erste den Begriff der "viskösen Metamorphose" für die Beschreibung der morphologischen Veränderungen des Thrombozyten beim Anhaften an fremde Oberflächen und aneinander. Während des ganzen Vorganges der viskösen Metamorphose schütten die Speicherorganellen (dense bodies) ihre Inhaltsstoffe aus (s.u.), die zum Teil selbst aggregationsfördernd wirken. Durch diese Freisetzungsreaktion (release reaction) werden die Thrombozyten selbst zu Aggregationszentren. Durch die Bereitstellung des Plättchenfaktors 3 wird der geschädigte Thrombozyt dann zum Aktivationszentrum der Ge-

rinnung über das "intrinsic system".

Bei der "release reaction" werden ATP, ADP, die gefäßaktiven Substanzen und der Plättchenfaktor 3 frei. Thrombozytenaggregation und -adhäsion dichten bei größeren Verletzungen der Gefäßwand das Gefäß ab; der Thrombozytenpfropf ist auch hier noch reversibel und bedarf des Thrombins, um in einen stabilen Status überzugehen. Thrombin stabilisiert den Thrombozytenpfropf und induziert die Bildung von Fibrin. Thrombozyten, Fibrin und Blutzellen definieren schließlich den Thrombus. Ein durch die Thrombozyten freigesetztes Enzym, Thrombasthenin, führt schließlich unter Energiebereitstellung durch ATP zur Retraktion des Thrombus (196).

Schmid-Schönbein (311) wies darauf hin, daß die Thrombozyten in Anbetracht ihrer großen Zahl und ihrer geringen Größe zwar die normale Fließfähigkeit des Blutes nicht beeinträchtigen, aber bei visköser Metamorphose auch bei schneller Strömung in der Lage sind, lokal den Blutfluß vollständig zu stoppen.

Die Thrombozytenadhäsion und -aggregation werden durch verschiedene physiologische Substanzen getriggert: ADP fördert deutlich die Aggregation. Als ADP-Quelle können die Erythrozyten oder das Endothel in Frage kommen. Es existieren mehrere Theorien über die molekularen Vorgänge (136):

1) Wasserstoffbrückenbindung des dreifach negativ geladenen ADP an der Plättchenoberfläche mit Hilfe zweiwertiger Kationen, wobei 3 $Ca^{2+}$-Ionen 2 $ADP^{3-}$-Moleküle absättigen (Ionenbrücken).
2) ADP verhindert ATP-Spaltung, wodurch der Plättchenmetabolismus abnimmt und die Thrombozytenmembran sich im Sinne erhöhter Reaktivität verändert.

3) ADP wird zu AMP gespalten und dient als Energiequelle für aktive Bindungsreaktionen. AMP wirkt andererseits wie ATP als Inhibitor der ADP-induzierten Aggregation. ADP ändert auch die normale Zirkulationsform der Thrombozyten zur stacheligen, aktiven Form; möglicherweise durch Permeabilitätsänderung der Plättchenmembran.

Thrombin wirkt durch Freisetzung von ADP aus den Thrombozyten. Eine Verminderung der $O_2$-Aufnahme und eine Erhöhung der Glykolyse könnten molekulare Membranstrukturänderungen induzieren.

Kollagen löst die Plättchenadhäsion aus.

An die Plättchenoberfläche adsorbiertes Plasmafibrinogen wirkt als Kofaktor für die ADP-induzierte Aggregation. Durch Thrombin und Trypsin freigesetztes intrazelluläres, plättcheneigenes Fibrinogen erfüllt die gleiche Funktion. Frühe Fibrinogenabbauprodukte wirken an der Plättchenoberfläche als Antagonisten des adsorbierten Fibrinogens und verhindern die viskose Metamorphose, Adhäsion und Aggregation.

Klose und Mitarbeiter (183) betonten, daß die Plättchenaggregation schon alleine durch eine erhöhte Scherung der Flüssigkeitsschichten des Blutes ausgelöst werden kann, und das ganz ohne Zusatz von äußeren Faktoren wie ADP oder Thrombin.

Zusammenfassung:

Substanzen, die die Thrombozytenaggregation auslösen - eine Auswahl:
ADP (104, 105, 135); Thrombin (120, 248); Bindegewebsbestandteile, besonders Kollagen (156, 159); Adrenalin; Noradrenalin (225); Vasopressin (136); Serotonin (225); Fibrin-Monomer-Komplexe (30); Immunkomplexe (136, 232); langkettige, gesättigte Fettsäuren (338; 70); Nikotin (345, 206).

Bei irreversibler Aggregation freigesetzte Substanzen: ADP, ATP, Serotonin, Adrenalin, Fibrinogen, Albumin, $Ca^{2+}$, $K^{+}$, heparinneutralisierender Faktor (Plättchenfaktor 4), Glykoprotein (136, 99).

Pathologie der Thrombozyten:

Im Rahmen der Pathologie der Thrombozyten sind Zustände gesteigerter Thrombozytenfunktion bekannt. In letzter Zeit hat die Bedeutung einer über die Norm hinausgehenden Steigerung der normalen Thrombozytenfunktion - besonders was eine Reihe von Angiopathien betrifft - zunehmende Beachtung gefunden.

Untersuchungen an Patientenkollektiven haben gezeigt, daß bei Angina pectoris, akuter Koronarinsuffizienz und Herzinfarkt, wie bei obliterierenden Angiopathien und Diabetes mellitus die Plättchenadhäsivität und -aggregabilität erhöht sind (136, 52). Weiterhin konnten thromboembolische Ereignisse mit einer veränderten Thrombozytenfunktion in Verbindung gebracht werden:

Patienten mit Venenthrombose zeigen eine erhöhte Plättchenretention in vitro (entsprechend der Plättchenadhäsivität oder -adhäsion in vivo) (86, 151) und Thrombozytenaggregation in vitro (entsprechend einer erhöhten Thrombozytenaggregabilität in vivo) (52). Dasselbe gilt für Lungenemboliepatienten.

Obwohl die Ergebnisse über die Plättchenadhäsion bei Patienten mit arteriosklerotischen Komplikationen bislang sehr verschiedene Ergebnisse erbrachten, scheint dennoch die Masse der Befunde eine erhöhte Plättchen<u>retention</u> aufzuzeigen, wenn das Blut durch Säulen- oder Röhrenmaterial mit Glasoberflächen geschickt wird (235, 266). Auch in Bezug auf die in vitro beobachtete Plättchen<u>aggregation</u> existieren durchaus verschiedene Ergebnisse. In älteren Arbeiten

(266) konnten keine Unterschiede der ADP-induzierten Aggregation zwischen Infarktpatienten und Kontrollpersonen gefunden werden. Andererseits belegte Breddin (52) eine deutliche Korrelation zwischen erhöhter Thrombozytenaggregation und peripherer Arteriosklerose und arterieller, wie venöser Thrombose.

Erhöhte Thrombozytenretention wurde bei Patienten mit klinischer Manifestation einer hypertensiven kardiovaskulären Erkrankung gefunden (252).

Erhöhte Thrombozytenadhäsivität wurde weiterhin gefunden bei Diabetes mellitus, klinischer Manifestation eines Karzinoms, Homozystinurie (eine Erkrankung, welche häufig mit rezidivierenden Thromboembolien einhergeht), multipler Sklerose (zit. nach 238).

Interessant für die Theorie der "thrombozytogenen Atherogenese" erscheint ein Befund von Worowski (90): Er berichtete, daß beta-Lipoproteine die Empfindlichkeit der Plättchen für die ADP- und Thrombin-induzierte Aggregation erhöhen.

Eine Abhängigkeit zwischen Thrombozytenretention auf Glasoberflächen und Fettgehalt der Nahrung wurde von verschiedenen Autoren beschrieben (zit. nach 238, Beobachtungen an Mensch und Tier).

Nordöy und Mitarbeiter (241) fanden an Ratten eine Beziehung zwischen dem Typ und der Quantität von Fett in der Nahrung und der Stabilität von ADP-induzierten Thrombozytenaggregaten in vivo.

Die Auswirkungen von Zigarettenrauchen auf Thrombozytenaggregation und -retention werden weiter unten im entsprechenden Kapitel besprochen.

An dieser Stelle seien die Begriffe, die die Thrombozytenfunktion beschreiben, nochmals dargestellt (nach 136):

Thrombozytenaggregation, -aggregabilität:

Anlagerung von Thrombozyten aneinander und an bestehende Aggregate (in vivo und in vitro).

Thrombozytenagglutination:

Verklumpung der Thrombozyten, ausgelöst durch Antigen-Antikörper-Reaktion (in vivo).

Thrombozytenadhäsion:

Anlagerung von Thrombozyten an die Gefäßwand ( in vivo).

Thrombozytenretention, -adhäsivität:

Anlagerung von Thrombozyten an Fremdoberflächen (Glas u.a.) (in vitro).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß aus obigen Befunden und Hinweisen darauf geschlossen werden kann, daß der Thrombozyt und seine Funktion eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einiger Formen der Arteriosklerose und obliterierenden Thrombose spielt (210, 239, 48, 278, 209, 145). Die gesteigerte Aggregabilität der Thrombozyten bei Patienten mit Risikofaktoren für Angiopathien ist letzthin eindeutig belegt worden; allerdings war dafür die Entwicklung äußerst empfindlicher Plättchen-Tests notwendig (52). Es ließ sich vor allem zeigen, daß die Plättchen von Patienten mit oben beschriebenen Erkrankungen des Gefäßsystems schneller und ausgeprägter zur spontanen Pseudopodienbildung befähigt sind, dementsprechend auch bereits auf kleinere Mengen der Thrombozytenreizstoffe ansprechen und vor allem zur Spontanaggregation neigen (311, 52).

Bei sehr vielen Gefäßerkrankungen ist die Aktivierbarkeit der Thrombozyten gesteigert, was aber nicht heißt,

daß sie ständig aktiviert sind; es sind aber nur verhältnismäßig schwache Reize nötig, eine Thrombozytenaktivierung mit einer gesteigerten Aggregation und/oder Adhäsion auszulösen und so die Gefäßwand-Blut-Homöostase zu stören.

Bei Trägern aller bekannten Risikofaktoren für Arteriosklerose liegen letzten Endes Zustände vor, bei denen eine oder mehrere derjenigen Faktoren gesteigert sind, die für die Plättchenaggregation und/oder -adhäsion verantwortlich sind.

Movat, Haust und More (231) betonten schon 1959, daß gemischte Parietalthromben bei der Entwicklung der Arteriosklerose häufig die initiale Läsion darstellen müßten. In Tierexperimenten wurden Thromben an der Stelle gebildet, wo das Endothel fokal traumatisiert wurde (166). Der erste Schritt bei der Formation solcher Thrombi ist stets die Adhäsion von Thrombozytenaggregaten an das Gebiet des verletzten Endothels. Der daraus entstehende gemischte Thrombus wird schließlich mit einer neuen Endothelschicht überzogen und später von einwachsenden glatten Muskelzellen oder Fibrozyten aus Intima oder Media organisiert (278).

Mit dem Rasterelektronenmikroskop konnten Hess und Frost (140) zeigen, daß die lokale Applikation von Kälte oder die Injektion von Adrenalin oder Ergotamintartrat die Thrombozytenadhäsion auf intakt erscheinendem Endothel induziert. Auf der Basis dieser Beobachtungen postulierten sie, daß bestimmte Stimuli die Plättchenadhäsion auch an intaktes menschliches Endothel auslösen könnten.

Ist der Kontakt der Thrombozyten mit subendothelialen Substanzen (Kollagen) überhaupt immer notwendig, um die Thrombozytenfunktion zu verändern? Hierzu weist Born (48) auf den wichtigen Tatbestand hin, daß sich

in einem blutdurchströmten Teflonschlauch nach einer Stichverletzung vor der Blutabnahme ein Thrombozytenthrombus bildet, der von einem in-vivo Gerinnsel nicht unterscheidbar ist. Da dies nur möglich ist in Gegenwart von Erythrozyten, hat man wieder an das ADP als Aktivator gedacht, das möglicherweise auch durch hämorheologische Einwirkungen gebildet werden kann (48, 311).

Von der von Hess und Frost (140) 1969 statuierten Theorie der thrombozytogenen Atherogenese ausgehend, entwickelte die Münchner Forschergruppe um Hess, Marshall und Mallasch vor einigen Jahren ein Arteriosklerose- und Thrombosemodell aller obliterierenden Angiopathien (s.u.) (144), welches durch entsprechende Versuche am Miniaturschwein (s.u.) gefestigt wurde. Marshall (210) weist auf die komplexen Faktoren und Mechanismen der Plättchenaggregation und -adhäsion hin:

1) Steigerung der Plättchenreagibilität durch Einwirkung des Angiopathiereizes
2) Plättcheninteraktion mit einem veränderten Endothel (Endothel -"injury" z.B. durch ischämischen Schaden etc.)
3) Plättcheninteraktion mit dem Subendothel
4) kritische Oberflächenspannung
5) veränderte elektrostatische Kräfte
6) hämodynamische Einwirkungen (s.u.)
7) Plättchenfunktionsänderungen durch hohe Scherkräfte (s.u.)

(nach 210)

Das von der Münchner Forschergruppe entwickelte Angiopathiemodell am Miniaturschwein soll in-vivo Bedingungen in möglichst definierter und reproduzierbarer Weise nachahmen, die beim Menschen mit der Entwicklung einer stenosierenden, obliterierenden Angiopathie in Verbindung gebracht werden, z.B. die bekannten Risikofaktoren, unter anderem der Zigarettenrauch (209).

Mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops konnten Marshall und Mitarbeiter zeigen, daß lokal und systemisch einwirkende Angiopathie-Reize, die modellhaft Arteriosklerose-Risikofaktoren des Menschen nachahmen sollten, mit hoher Reproduzierbarkeit zunächst Adhäsionen von Thrombozyten auf einem oberflächlich intakt erscheinenden Arterienendothel hervorriefen. Diese Angiopathie-Reize waren lokaler Kontakt der Gefäße mit Eis oder Adrenalin, Inhalation von Zigarettenrauch (s.u.) oder Kohlenmonoxid (s.u.), eine diätetisch induzierte Hypercholesterinämie, ein Insulin-Mangeldiabetes und eine renovaskuläre Hypertonie. Nach längerer Reizeinwirkung konnten Intima-Verdickungen und Ausbildung von ausgedehnten Mikroparietalthromben auf dem Endothel beobachtet werden. Innerhalb von einem halben Jahr etwa wurde die Entwicklung einer fetthaltigen Intima-Plaque beobachtet. Bei mehreren dieser Angiopathiereize konnte eine erhöhte Thrombozytenaggregation im Thrombozytenaggregationstest (PAT I nach Breddin (52) in Modifikation nach Marshall (209)) nachgewiesen werden (209, 210).

Diese Untersuchungen legen nahe, daß der gestörten Interaktion zwischen Blut und Gefäßwand, im besonderen zwischen Thrombozyten und Gefäßwand, eine entscheidende Rolle in der formalen Pathogenese obliterierender Arteriopathien zukommt. Die beobachtete Entstehung eines Mikroparietalthrombus und der darauf folgende

Plaque bildet sehr wahrscheinlich den Initialprozeß in der Arteriosklerose entstehung. Im Rahmen dieser Arbeit ist es weiterhin von Bedeutung, daß die erhöhte in vitro Aggregation der Plättchen mit der Entwicklung dieser initialen Veränderungen korreliert (s.u.).

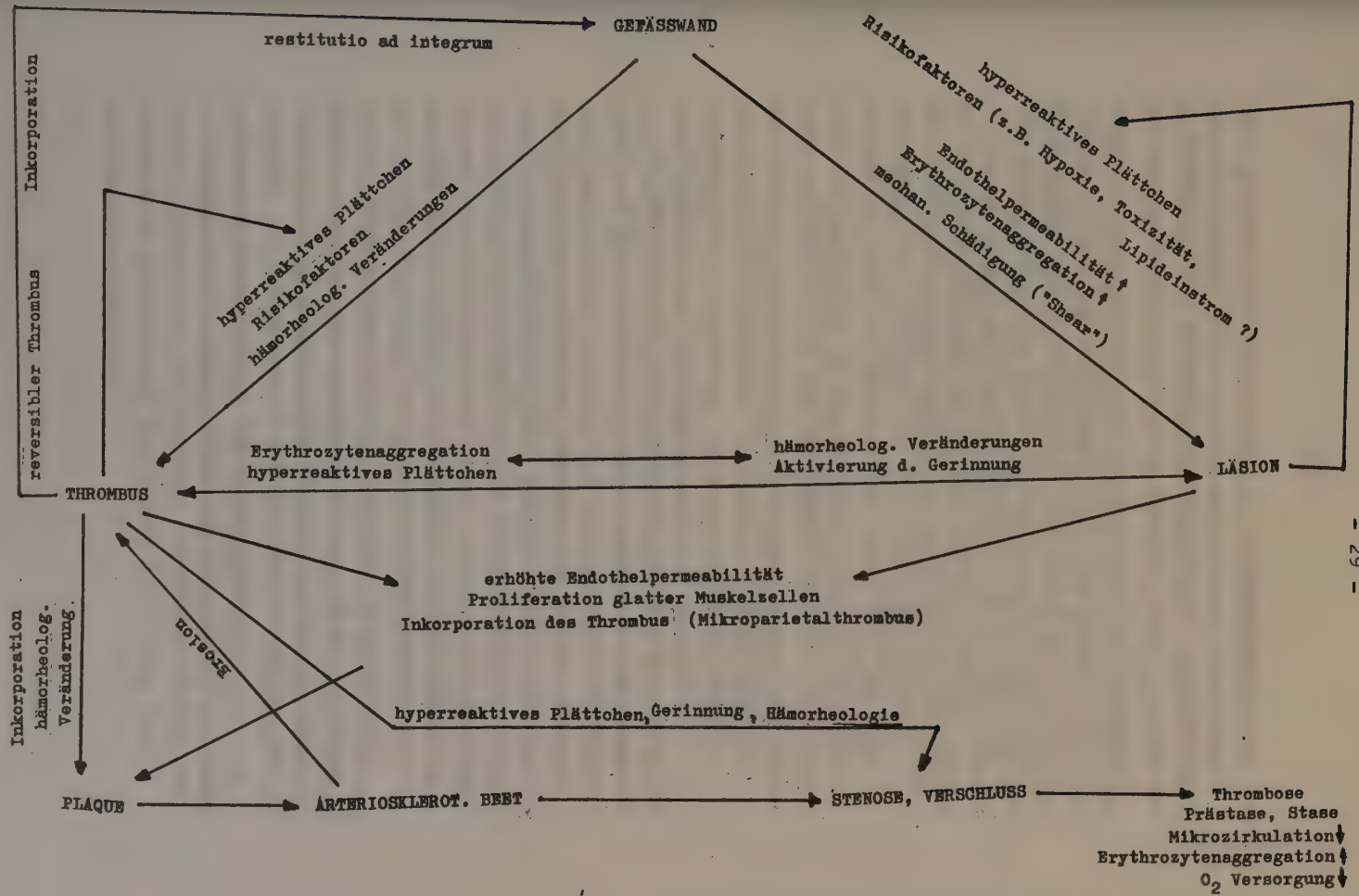
Eine wichtige Frage in der Arterioskleroseforschung ist, ob die Plättchen-Thromben genügende Mengen Lipide in die Intima bringen können.

Die Anhäufung von Lipiden in der Arterienwand beruht ja größtenteils auf einer Einlagerung des Cholesterins und seiner Ester, die fast ausschließlich aus dem Blut stammen (352). Smith (280) zeigte, daß Thrombozyten selbst viel zu wenig Cholesterin enthalten. Es konnte jedoch von mehreren Forschern nachgewiesen werden, daß die Thrombozyten zur Fettphagozytose fähig sind und Mikrothrombi genug Lipide, im besonderen Lipoproteine, adsorbieren können, welche nach der Integration des Thrombus in die Gefäßwand dort in den Plaques wieder erscheinen (318, 277, 354).

Die aus morphologischen Befunden entwickelte Theorie der Arteriosklerose entstehung erfährt auch ihre Ergänzung auf biochemischer Ebene. Der Thrombozyt synthetisiert aus der vielfach ungesättigten Arachidonsäure das Thromboxan $A_2$.

Thromboxan $A_2$ ist der stärkste bisher bekannte Förderer der Thrombozytenaggregation. Prostazyklin aus den inneren Gefäßwandschichten bewirkt wahrscheinlich über Stimulation der Adenylzyklase eine Zunahme des cAMP in den Plättchen. Gut begründet ist nun die Annahme, daß die Resistenz der Thrombozyten gegen aggregationsfördernde Reize mit der Höhe ihres Gehaltes an cAMP zunimmt.

Jede Schematisierung physiologischer und pathologischer Prozesse hat den Vorteil, einen Überblick zu verschaffen, sowie den Nachteil, komplexe Zusammenhänge nicht oder nur ungenügend in ihrer Komplexität wiederzugeben. Hier sei der Versuch gemacht, ein Atherogenese-Schema mit Berücksichtigung der Rolle der Thrombozyten auf der Basis der Vorstellungen der Münchner Gruppe um Marshall (nach 210) zu erstellen:


GEFÄSSWAND
restitutio ad integrum
Inkorporation
reversibler Thrombus
hyperreaktives Plättchen
Risikofaktoren
hämorheolog. Veränderungen
Risikofaktoren (z.B. Hypoxie, Toxizität, Lipideinstrom ?)
hyperreaktives Plättchen
Endothelpermeabilität ↑
Erythrozytenaggregation ↑
mechan. Schädigung ("Shear")
Erythrozytenaggregation
hyperreaktives Plättchen
hämorheolog. Veränderungen
Aktivierung d. Gerinnung
LÄSION
THROMBUS
erhöhte Endothelpermeabilität
Proliferation glatter Muskelzellen
Inkorporation des Thrombus (Mikroparietalthrombus)
Inkorporation
hämorheolog.
Veränderung
Horbose
hyperreaktives Plättchen, Gerinnung, Hämorheologie
PLAQUE
ARTERIOSKLEROT. BETT
STENOSE, VERSCHLUSS
Thrombose
Prästase, Stase
Mikrozirkulation ↓
Erythrozytenaggregation ↑
$O_2$ Versorgung ↓

2.1.3.2. Hämorheologie

Hämodynamische Theorien der Thrombogenese und Atherogenese

Atherosklerotische Plaques und die Thrombose entwickeln sich bevorzugt an besonderen Stellen des Gefäßsystems, den sogenannten Prädilektionsstellen. Dieses Phänomen ließ seit Virchows Zeiten eine Vielzahl von hämodynamischen Theorien der Athero- und Thrombogenese entstehen. Diese Prädilektionsstellen für die Arteriosklerose in den größeren zentralen Arterien sind:

- die innere Wand bei einer Krümmung des Gefäßes (321, 236)
- die proximale Wandseite einer Gefäßgabelung (58)
- die seitlichen Wände der aorto-iliakalen Bifurkation (236).

An diesen Stellen wirken relativ niedrige Scherkräfte auf die Gefäßwand, der Blutfluß wird geteilt oder es entstehen Turbulenzen, wodurch umgekehrt wiederum hohe Scherkräfte wirken.

Ebenso können sich Läsionen in Regionen entwickeln, wo hohe Scherkräfte auf die Gefäßwand wirken:

- die distale Wandseite einer Gefäßgabelung (103, 152)
- entlang der mittleren Wände der aorto-iliakalen Bifurkation (321, 103).

Bei der venösen Thrombose sind außerdem die mittelgroßen Venen bevorzugt; in ihnen ist die relativ niedrige Blutstromgeschwindigkeit das hämorheologisch auffällige Merkmal.

Die Prädilektionsstellen der Arteriosklerose und Thrombose (vor allem auch in den Koronarien) sind durch

ihre geometrische Komplexität der Gefäßkonfiguration charakterisiert und als Folge davon durch lokalisierte Störungen des Blutflusses; diese sind wiederum von der Beschaffenheit des Blutes abhängig (233). Viele Beobachtungen unterstützen die Ansicht, daß hämodynamische Kräfte die pathogenetischen Mechanismen der Arteriosklerose induzieren; eindeutige Beweise konnten jedoch bis heute nicht erbracht werden (233, 309).

Die bis heute am meisten beachtete Hypothese ist die der Wandschubspannung ("wall shear-stress"): Der Einfluß der Wandschubspannung auf die Integrität des Endothels wurde von Fry (102, 103) untersucht. Er nahm an, daß die Deformation, Schwellung und Erosion des Endothels an den Stellen auftritt, an denen hohe Schubspannungen auf die Gefäßwand wirken. Er fand bei in-vivo Experimenten bei Schubspannungen von durchschnittlich 380 dynes/$cm^2$ umgrenzte Veränderungen der endothelialen Oberfläche. In einer späteren Untersuchung fand er bei Schubspannungen weit unter 380 dynes/$cm^2$ einen verstärkten Albumin-Influx in die Intima, was in Zusammenhang stehen könnte mit der mehrmals beobachteten gesteigerten Wandpermeabilität und dem Lipoprotein-Einstrom. Weiterhin konnte er Gebiete hoher Schubspannung mit oben beschriebenen Prädilektionsstellen für frühe Läsionen in Verbindung bringen: entlang der mittleren Wand einer Bifurkation und stromabwärts direkt hinter der Abzweigung eines Gefäßastes. Bei in-vivo Versuchen mit hypercholesterinämischen Hunden entwickelten sich die Läsionen an der Mittelwand der aorto-iliakalen Bifurkation, an der Bifurkation eines der absteigenden Koronaräste der vorderen Herzwand und stromabwärts der distalen Wandseite der Abzweigung einer kleinen Koronararterie.

In Anbetracht eigener Untersuchungen (s.u.) ist hier darauf hinzuweisen, daß zwischen Schubspannung und der scheinbaren (apparenten) Viskosität des Blutes eine enge Beziehung besteht.

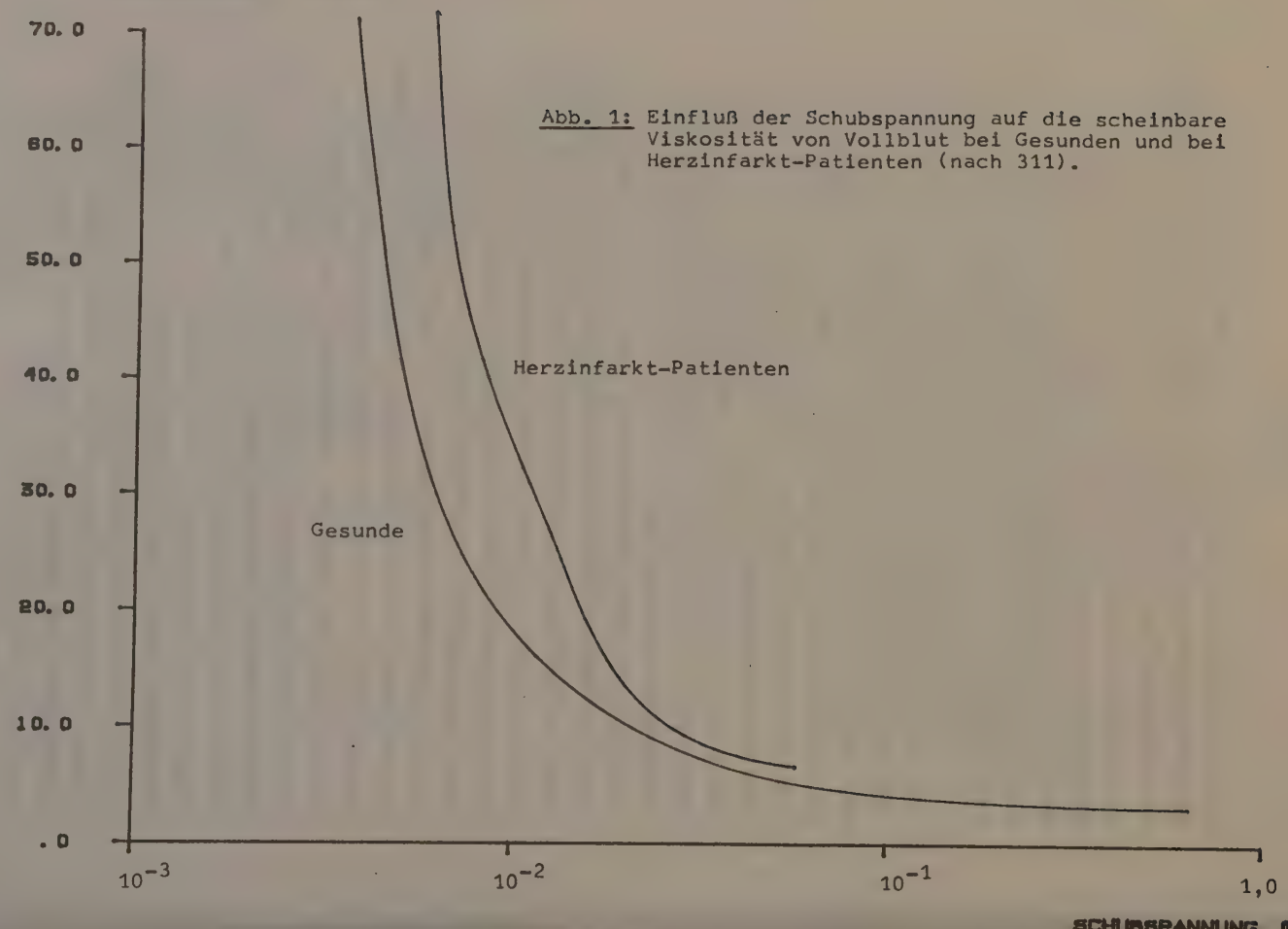



Abb. 1: Einfluß der Schubspannung auf die scheinbare Viskosität von Vollblut bei Gesunden und bei Herzinfarkt-Patienten (nach 311).

Im Gegensatz zu obigen Ergebnissen fanden Caro und Mitarbeiter (58) die frühen Gefäßwandläsionen in Gefäßabschnitten niedriger Schubspannung, wie etwa in der Bauchaorta proximal der iliakalen Bifurkation und in der Nähe des proximalen Wandteils einer Abzweigung. Von diesen Forschern wurde besonders die Theorie des Massentransfers, abhängig von besonderen Schubspannungsverhältnissen, diskutiert. Diese Theorie geht aus von Veränderungen der Konzentration des Wandcholesterins, hervorgerufen durch:

a) Schubspannungsabhängiger diffusionaler Eintritt einer oder mehrerer Agentien in die Arterienintima von der Blutstromseite her; gefolgt von
b) einer Serie von chemischen Reaktionen innerhalb der Wand, bei denen Cholesterin oder anderes sich anhäufendes Material synthetisiert oder abgebaut wird, mit
c) nachfolgendem, schubspannungsabhänigem diffusionalem Efflux eines oder aller Reaktionsprodukte in das Gefäßlumen zurück.

Demzufolge beruht die "Theorie der niederen Schubspannung" hauptsächlich auf dem Efflux von Cholesterin aus der Gefäßwand heraus in das Lumen. Man geht davon aus, daß in den Gebieten niederer Schubspannung der Cholesterin-Efflux deshalb vermindert ist, weil dort ein verminderter Konzentrationsgradient besteht.

Ebenso fand man (103, 102), daß in Regionen, an denen verstärkt Turbulenzen im Blutfluß auftreten - mit hohen Scherkräften - (besonders nach einer Stenose), auch die Entwicklung arteriosklerotischer Läsionen verstärkt ist.

Mitchell und Schwartz (226) waren es, die annahmen, daß im Bereich von Turbulenzen die Thrombozyten und andere Blutpartikel zur Aggregation gebracht würden, und so murale Thrombi oder sogar Plaques entstehen könnten. Sie nahmen an, daß die gebildeten Aggregate verstärkt auf die Gefäßwand zugedrängt würden und schließlich nach ihrer Adhäsion den initialen Prozeß einer Arteriosklerose darstellen könnten.

Von anderen Autoren (346) wurde betont, daß im Bereich von Turbulenzen allein schon der lokal erhöhte Druck auf die Wand die Intima verletzen könnte oder zu lokalen Lipidakkumulationen in der Intima führen könnte.

Weitere Modelle wurden erarbeitet, in denen die Teilung des Blutflusses an einer Gefäßgabelung allein schon einen ursächlichen Effekt auf die Entstehung arteriosklerotischer Plaques haben sollte (233, 95). Dieses Modell geht aus von der Beobachtung, daß die Teilung des Blutflusses Zonen mit äußerst niedriger Flußgeschwindigkeit entstehen läßt, die mit dem Begriff "Stase" gleichzusetzen wären. Der Blutfluß stagniert an diesen Stellen und Thrombozyten und Fibrin können einen Thrombus formen, in den dann Lipidpartikel integriert werden könnten. In experimentellen Modellen konnten diese Zonen stark verminderten Flusses photographisch und anderweitig dargestellt werden (233, 95, 181, 27). Diese Ergebnisse zeigen, daß die zwei Blutelemente, Erythrozyten und Thrombozyten, die auch an der Thrombose maßgeblich beteiligt sind, alleine durch hämodynamische Mechanismen an bestimmten Regionen der Gefäßwand konzentriert werden. Außerdem können sie unter den gleichen hämodynamischen Bedingungen abgelagert werden, wenn sie vorher zur Adhäsion aktiviert worden waren. Die

genannten Ablagerungen ereignen sich an Stellen, wo die Blutbestandteile in ihrem Geschwindigkeitsgradienten direkt und senkrecht auf die Wand zugerichtet sind und ihre Geschwindigkeit äußerst gering ist. Diese Regionen korrespondieren mit den Prädilektionsstellen der Arteriosklerose und Thrombose.

Ob nun diese in-vitro Versuche auf in-vivo Verhältnisse übertragbar sind, wird man noch zeigen müssen.

Schmid-Schönbein (309) wies zu Recht darauf hin, daß die Agentien, die eine erhöhte Thrombozytenadhäsion und -aggregation induzieren, wie etwa ADP, Thrombin oder andere, hauptsächlich bei in-vitro Versuchen als Aktivatoren gefunden wurden ohne Rücksicht auf die Strömungsverhältnisse des Blutes. Der Aktivator (z.B. bei einer Gefäßwandläsion freigesetzt) muß aber den Effektor (z.B. das mit hoher Geschwindigkeit daherkommende Plättchen) erreichen. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, daß die Konzentration eines Aktivators stromaufwärts einer Gefäßläsion sehr gering ist und der Thrombozyt erst stromabwärts aktiviert werden kann. Während chemische Mediatoren bei der späteren Konsolidierung des Thrombus eine entscheidende Rolle spielen, dürften sie nach Schmid-Schönbein beim Initialprozeß weniger wichtig sein. An obiger Stelle wurden bereits Mechanismen der Thrombozytenadhäsion und -aggregation beschrieben, die von einer Stromaufwärts-Diffusion eines Aktivators unabhängig sind (vorwiegend physikalischer Natur wie elektrostatische Interaktionen).

Hier seien vorwiegend hämodynamische Mechanismen genannt (nach 309):

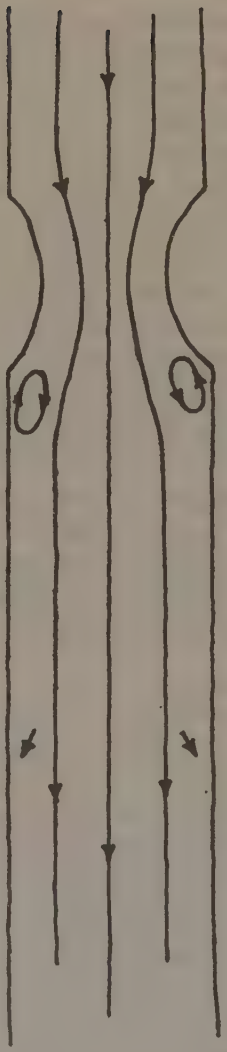
1) Veränderte Hämodynamik
   a) Bewegung des Plättchens auf die Gefäßwand zu (s.o.)
   b) Transmurale Filtration von Plasma und Sogwirkungen auf Plättchen (93)
   c) Wirbelbildung und Sekundärströmungen mit Bewegungsrichtung auf die Gefäßwand zu (233)

2) "Aktivierung" der Thrombozyten durch hohe Scherkräfte
   a) in-vivo belegt (z.B. 93)
   b) in-vitro belegt (78)
   c) indirekte Thrombozytenaktivation durch Freisetzung von Erythrozytensubstanzen, allein durch Scherkräfte induziert (47).

Im Rahmen eigener Ergebnisse (s.u.) erscheint die Beobachtung von Dintenfass (78) erwähnenswert, daß sich Plättchenaggregate vorzugsweise bei hohen Scherraten in seinem Viskosimeter fanden. In weiteren Untersuchungen fand Schmid-Schönbein (307) bei niederen Scherraten (unter 2 $s^{-1}$) nur einige wenige Thrombozytenaggregate, bei hohen Scherraten hingegen eine sofort (in 1-5 s) einsetzende Thrombozytenaggregation. Es hat sich also gezeigt, daß im strömenden Blut eine bestimmte Mindestgeschwindigkeit vorliegen muß, um schnell ausreichend große Aggregate zu bilden. Gemäß einem Modell von Schmid-Schönbein (311) haften die Thrombozyten durch Pseudopodien aneinander und werden durch oben beschriebene Kräfte der Strömung auf die Wand zubewegt. Im einfachsten Fall sollte dies geschehen, wenn eine Endothelzelle abgerissen ist und dann eine erhöhte Filtration durch die Wand nach außen erfolgt. Er bezeichnet die "Turbulenz" als "Sekundärströmungen" des Blutflusses, da sie, wenn auch kompliziert, doch immer gesetzmäßig und streng geordnet abläuft.

Ebenso kommt der Wechselwirkung Erythrozyt-Thrombozyt in der Pathogenese der akuten Verschlußkrankheit eine große Bedeutung zu. An Stenosen treten sehr hohe Schubspannungen auf und der Erythrozyt kann unter diesen Verhältnissen geschädigt werden, was die Freisetzung von ADP bedingen könnte. Dieser Mechanismus erlaubt auch in sehr schneller Strömung noch den Ablauf einer "viskösen Metamorphose", bevor die Thrombozyten an den Ort der Ablagerung gebracht werden. So könnte die überraschende Tatsache erklärt werden, daß Thrombozyten besonders gut in rasch strömendem Blut zur Haftung gebracht werden. Auch wächst der Thrombus um so schneller, je höher die Strömungsgeschwindigkeit ist, d.h. je schneller aktivierte Thrombozyten antransportiert werden. Erst wenn die Strömungsgeschwindigkeit zu groß wird, wird die Aggregation durch die hohen Dispersionskräfte und die zu kurze Kontaktzeit wieder behindert.

Folgende Abbildung soll zusammenfassend die stenotischen Strömungsverhältnisse zeigen, die eine Thrombogenese begünstigen (nach Schmid-Schönbein aus 218):

| Biologische Bedingungen | | Hämodynamische Bedingungen |
|---|---|---|
| Schädigung der Plättchen und Erythrozyten durch unphysiologische Schubspannungen | | STENOSE (Zunahme der Schubspannungen) |
| Hohe Verweilzeit vorher aktivierter Zellen, freigesetzter Mediatoren und aktivierter Enzyme. Autokatalytische Verstärkung prokoagulatorischer Prozesse. Optimale Bedingungen für Plättchenaggregation |  | REZIRKULATIONSZONE (rascher Wechsel der Schubspannungen, verminderter konvektiver Abtransport der beteiligten Spezies) |
| Anlagerung aktivierter Plättchen an die Wand (Primäradhäsion) und an bereits adhärente Plättchen (Sekundäraggregation) | | STAUPUNKT (WIEDERANLEGUNGSPUNKT) Geschwindigkeitskomponente auf die Wand zu |

Wie aufgezeigt wurde, gehören zu den Hauptproblempunkten der hämorheologischen Sichtweise der Athero- und Thrombogenese die "Aufwärtsdiffusion" von Aktivatoren der Thrombozyten und die spezifischen Störungen der ursprünglich laminaren Strömung. Bei ungemindertem Blutfluß wandern die Blutteilchen in den axialen Schichten der Strömung, also im "ruhigen Fahrwasser" des Axialstroms (Axialmigration). Hier herrschen weitaus geringere Schubspannungen als in den wandnahen Schichten. Diese wandnahen Schichten - laminare Strömung vorausgesetzt - bestehen dann nur aus Plasma ohne Blutpartikel. Wenn man die Ergebnisse der Ultraschall-Doppler-Untersuchung (208) betrachtet, so findet man in den größeren Extremitätenarterien, also auch in der Arteria femoralis, einen pulsatilen Blutstrom mit einem Blutrückstrom in der frühen Diastole. Der Geschwindigkeitsvektor geht also auf 0 zurück und wird beim Rückstrom negativ. In dieser Phase kann das Modell der laminaren Strömung nur schwerlich aufrechterhalten werden, da komplizierte Strömungsverhältnisse entstehen, die wiederum Mischzonen von Plasma und Blutteilchen auch in Gefäßwandnähe entstehen lassen; die Scherkräfte auf die Gefäßwand wechseln entsprechend.

Den Strömungsverhältnissen, wie sie sich aus diesen Hämotachygrammen der Ultraschall-Doppler-Untersuchung ableiten, muß auf dem Gebiet der Hämorheologie noch mehr Beachtung geschenkt werden. Auch das Problem, wie die freigesetzten Aktivatoren den Thrombozyten stromaufwärts erreichen könnten, wäre durch Strömungsstillstand und Rückfluß in ein neues Licht gerückt (!).

2.1.3.3. Lipoproteine und Arteriosklerose

Die verschiedenen Plasmalipide sind wasserunlöslich, ihr Transport erfolgt durch Bindung an Eiweiß als Lipoproteine. Diese haben ihren Ursprung vorwiegend in der Leber. Die Lipoproteine enthalten ein Gemisch von Lipiden und Protein in einer für das jeweilige Lipoprotein charakteristischen Proportion (Abb. 2).

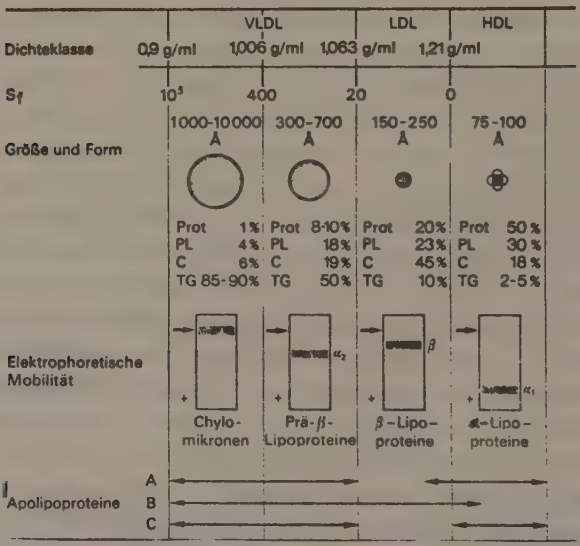



Abb. 2: Die Lipoproteine des menschlichen Serums (nach 274).

VLDL = Very-low-density-Lipoproteine
LDL = Low-density-Lipoproteine
HDL = High-density-Lipoproteine
$S_f$ = Flotationskonstante nach Svedberg
Prot = Protein
Pl = Phosphatide
C = Cholesterin
TG = Triglyzeride

Zur Isolierung und Charakterisierung der Lipoproteine in der klinischen Arbeit sind besonders Ultrazentrifugation und Elektrophorese (s.u.) von Bedeutung. Dabei lassen sich folgende vier Gruppen unterscheiden: Alpha-(high-density-), beta-(low-density-), prä-beta-(very-low-density-) Lipoproteine und Chylomikronen.

Alpha-Lipoproteine (HDL):
Eine wesentliche Rolle der alpha-Lipoproteine besteht im Rahmen des Lecithin-Acyl-Transferase-Systems (LCAT) im Transport von freiem Cholesterin zwischen den Geweben und Organen.

Beta-Lipoproteine (LDL):
Mit 45% sind sie die cholesterinreichsten Lipoproteine. Eine der wesentlichsten Funktionen des Apo-B-Proteins ist der Transportmechanismus der exogenen wie endogenen Triglyzeride.

Prä-beta-Lipoproteine (VLDL):
Sie dienen als Vehikel der endogenen Plasmatriglyzeride.

Die Chylomikronen dienen als Vehikel der Nahrungstriglyzeride (302, 97).

Der Abbau der VLDL und Chylomikronen durch Postheparinlipase führt zur Bildung von LDL über ein sogenanntes "intermediäres Lipoprotein" (IDL). Die HDL steigen bei dieser Reaktion ebenfalls an und es kann das Apo-Lipoprotein-C der HDL zur Synthese von Chylomikronen und VLDL wieder Verwendung finden (302, 119).

Es besteht kein begründeter Zweifel mehr daran, daß eine Hypercholesterinämie ein wesentlicher, wenn nicht der wesentlichste Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit ist. Zahlreiche epidemiologische Studien haben wiederholt und zweifelsfrei zeigen können, daß zwischen kardiovaskulärer Morbidität und der Höhe des

Serumcholesterins eine enge Beziehung besteht (148, 171, 115, 169, 174, 170, 189). Das gleiche gilt für periphere arterielle Verschlußkrankheiten. Im allgemeinen findet man die Arteriosklerose bei niedrigen Serumcholesterinwerten (z.B. unter 150 mg/dl) extrem selten.

Die atherogene Bedeutung des Gesamt-Cholesterins beruht im wesentlichen darauf, daß ca. 70% dieser Lipidfraktion Bestandteil der LDL (low density lipoproteins, s.o.) ist, und daß die LDL als atherogene Lipoproteine zu betrachten sind (302). Etwa 25% des Gesamt-Cholesterins sind allerdings Bestandteil der HDL (high density lipoproteins, s.o.); die HDL bzw. HDL-Unterfraktionen haben offensichtlich eine inverse Beziehung zur Entstehung der Koronarsklerose. Schon 1951 ergaben sich klinische Anhaltspunkte für eine relative und absolute Verminderung der Alpha-Lipoproteine (im wesentlichen identisch mit HDL) bei Vorhandensein von koronarer Herzkrankheit (31). Nach neueren Befunden bestehen inverse Beziehungen zwischen der Serumkonzentration von HDL-Cholesterin und der Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit (223, 37, 116, 202). Diese Aussage erfolgt unabhängig davon, ob noch andere Risikofaktoren einwirken.

Nach den Ergebnissen der Framingham-Studie erkrankten etwa viermal mehr Männer mit einem HDL-Cholesterinspiegel unter 35 mg/dl bzw. doppelt soviel Frauen mit einem HDL-Cholesterinspiegel unter 45 mg/dl in einem Zeitraum von 4 Jahren an einer koronaren Herzkrankheit im Vergleich zu Probanden mit normalem Spiegel (116). Nach anderen epidemiologischen Untersuchungen kann bei Männern und Frauen mit einem erniedrigten HDL-Cholesterinspiegel unterhalb der angegebenen Grenzen mit ca. 51%iger Wahrscheinlichkeit eine koronare Risikokonstellation angenommen werden (14). Liegt ein erniedrigter HDL-Cholesterinwert vor (Männer $<$ 35 mg/dl,

Frauen < 45 mg/dl), sollte nach Risikofaktoren, insbesondere Hypertriglyzeridämie, Zigarettenkonsum, Übergewicht und Diabetes mellitus, gefahndet werden (14).

HDL soll durch Förderung des Cholesterinefflux aus der Arterienwand protektiv wirken. Wie an Human-Endothelzellkulturen gezeigt werden konnte, hemmen Lipoproteine hoher Dichte die Aufnahme und den Abbau von LDL und führen zu einer Abnahme der zellulären Cholesterinkonzentration. HDL transportiert Cholesterin aus glatten Muskelzellen der Aorta ab (291).

Eine andere Möglichkeit wäre, daß HDL mit LDL Interaktionen eingehen, wodurch Bindung, Aufnahme und Abbau der LDL durch Fibroblasten und arterielle glatte Muskelzellen vermindert werden (224).

Nach Gordon und Mitarbeiter (116) bedeutet ein verringerter HDL-Cholesterinwert ein größeres koronares Risiko für den Patienten als eine erhöhte Konzentration von LDL-Cholesterin.

Beim Diabetes mellitus erscheint dieser Sachverhalt nicht so eindeutig (256).

Die Tatsache, daß Frauen vor der Menopause erheblich seltener an koronaren Herzkrankheiten leiden als gleichaltrige Männer, korreliert gut mit ihren höheren Serumspiegeln an HDL-Cholesterin und Apo-Lipoprotein A I (dem Haupteiweißbestandteil dieser Lipoproteinfamilie). Die Serumkonzentration von HDL-Cholesterin ist bei Frauen durchschnittlich um 10 bis 15 mg/dl höher als bei Männern, wobei eine Altersabhängigkeit nur bei Frauen in den Altersklassen zwischen 50 und 80 Jahren im Sinne eines leichten Abfalls der Werte erkennbar ist (116). Wenigstens für Männer ist eine erniedrigte Serumkonzentration von HDL-Cholesterin schon im jugendlichen Alter als signifikanter Risikofaktor für koronare Herzkrankheit anzusehen. Dabei gelten Werte von 35 mg/dl und

darunter als gefährlich, solche um 45 mg/dl und darüber als normal (116).

Streng negative Zusammenhänge mit der Höhe der HDL wurde gefunden bei:

Fettleibigkeit (351, 353),
Zigarettenrauchen (s.u.),
der Einnahme von Kontrazeptiva (7) und
Diabetes mellitus (116, 256).

Positive Korrelationen ergaben sich zwischen HDL und mäßigem Alkoholkonsum (160, 59), der Wirkung von natürlichen Östrogenen (122) und körperlichem Training (353).

Da die triglyzeridreichen VLDL (very low density lipoproteins, s.o.) negativ mit den HDL-Konzentrationen korrelieren, und LDL aus VLDL intravaskulär gebildet werden, sind sie ebenfalls als Risikofaktor anzusehen.

Obwohl eine niedrige HDL-Cholesterinkonzentration der klinisch manifesten koronaren Herzkrankheit vorauszugehen und die Entwicklung zu beschleunigen vermag, ist ein kausaler Zusammenhang noch unklar. So ist auch unklar, ob ein niedriges HDL-Cholesterin per se mit erhöhtem Koronarrisiko assoziiert ist, oder ob ein niedriges HDL-Cholesterin lediglich die Existenz anderer Risikofaktoren reflektiert. Es bleibt also die Frage, ob ein erniedrigtes HDL-Cholesterin kausal als Risikofaktor oder eher als Risikoindikator anzusehen ist.

## 2.2. Angiopathierisikofaktor Zigarettenrauchen

### 2.2.1. Allgemeine Bedeutung und Geschichtliches

Columbus war es, der das Rauchen bei den Indianern Amerikas entdeckte, denen es ursprünglich nur zu kultischen Handlungen als Rauschmittel diente. Als er am spanischen Hofe über seine Entdeckung berichtete, sah er das "sinnlose" Einatmen und Ausblasen von Rauch als einen deutlichen Beweis für die Primitivität der Indianer an. Hätter er ahnen können, daß die zivilisierten Weißen den Tabak zum Genußmittel Nr. 1 machen würden!

Breiteste Verwendung fand Tabak als Medizin lange Zeit und diente so jahrhundertelang globalen Indikationen; selbst Raucheinblasung in verschiedene Körperöffnungen wurde lange Zeit praktiziert (94). Als Genußmittel wurde Tabak ursprünglich nur geschnupft und gekaut. Das Schnupfen nahm so überhand, daß 1624 und 1650 der Kirchenbann dagegen verhängt wurde.

Die Zigarette trat erstmals 1863 in Zentraleuropa auf und das Rauchen bürgerte sich mehr und mehr ein. Nach dem 1. Weltkrieg begann aber erst ihr eigentlicher "Siegeszug", der bis heute noch nicht aufgehalten werden konnte (94, 297).

Zur Zeit rauchen ca. 71% der männlichen und ca. 35% der weiblichen erwachsenen Erdbewohner (94). 1979 rauchten in der BRD 43% der männlichen und 27% der weiblichen Bevölkerung (16 bis 65 Jahre) regelmäßig (117) im Durchschnitt 17 Zigaretten pro Tag. Da das Rauchen besonders für junge Menschen den wichtigsten Risikofaktor darstellt, sei besonders auf die Zahlen der Jugendlichen hingewiesen. Demnach rauchen von den 16-24 jährigen 24% regelmäßig, 16% sind star-

ke Raucher (mehr als 23 Zigaretten pro Tag). Die Jugendlichen sind zu über 30% am Zigarettenkonsum in der BRD beteiligt (96).

Nach der letzten Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung rauchen 36% der erwachsenen Bundesbürger durchschnittlich 15 Zigaretten am Tag. In dieser Zahl sind auch die Gelegenheitsraucher erfaßt (4). In der BRD gibt es nach neuesten Berechnungen etwa 18 Millionen Raucher (305). Feststeht, daß der Anteil der Männer an der Gesamtzahl der Raucher seit einigen Jahren stagniert bzw. sogar leicht zurückgegangen ist, während der Anteil der rauchenden Frauen deutlich zugenommen hat (4).

### 2.2.2. Epidemiologie und Risikofaktor

Nach offizieller Schätzung der Bundesregierung sterben in der Bundesrepublik jährlich 140 000 Menschen vorzeitig, weil sie rauchen. Weitere 100 000 scheiden als Frühinvalide aus dem Arbeitsleben aus. Mindestens jeder sechste Krankheitsfall wird durch Rauchen verursacht (4).

Das British Department of Health hat 1972 berechnet, daß es in Großbritannien bis 1984 etwa 8000 Todesfälle pro Jahr weniger geben würde, könnte man das Zigarettenrauchen um nur 20% einschränken (282). Eine solche Reduktion erscheint möglich und würde mehr als jede andere Maßnahme dazu beitragen, koronare Herzerkrankungen zu verhindern.

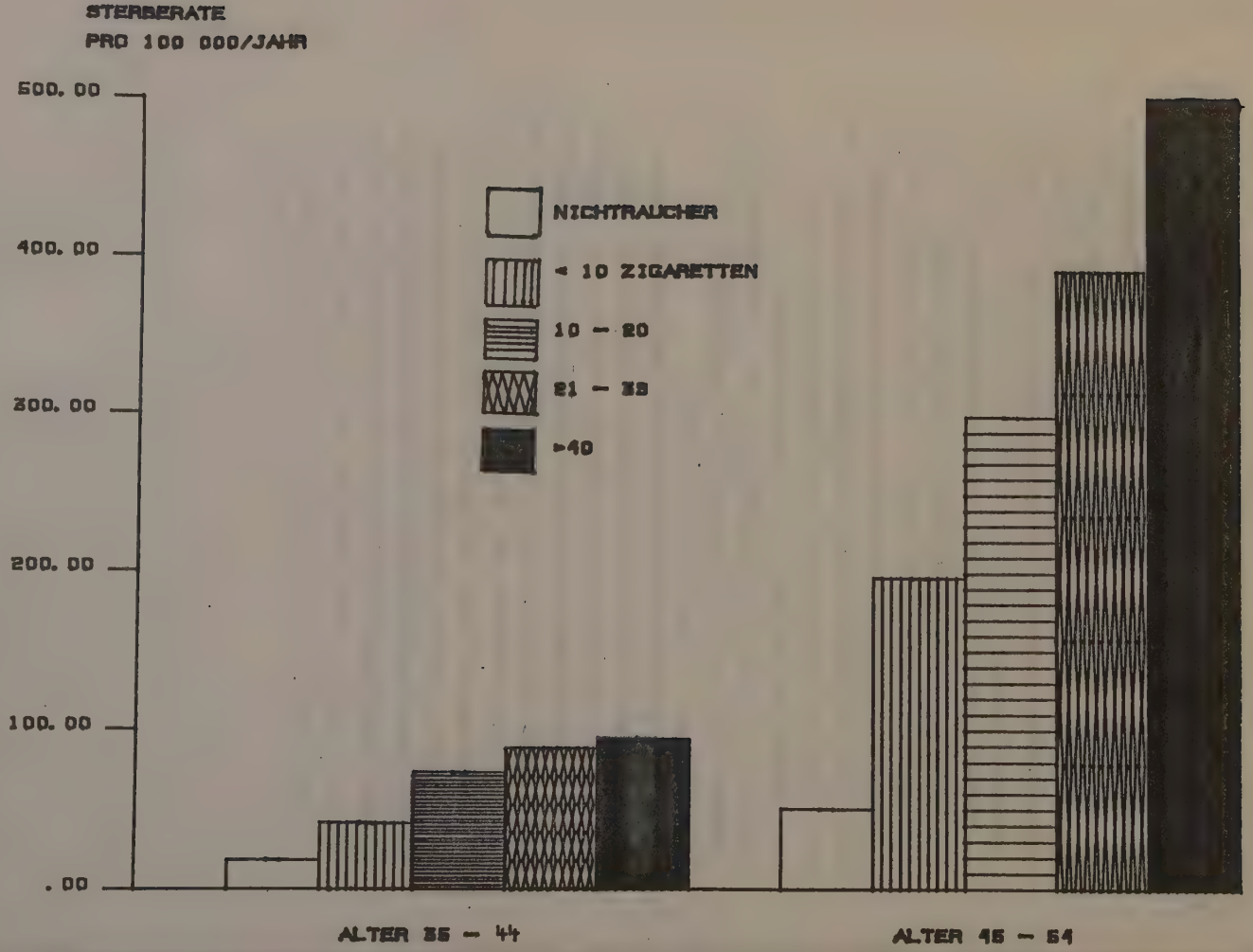
Epidemiologische Evidenz:

Auf die Beziehung zwischen Zigarettenrauchen und bösartige Neubildungen soll, dem Thema entsprechend, in dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Nur sei soviel gesagt, daß eine strenge Dosis/Wirkungs-Beziehung besteht zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Lungenkrebs und dem Ausmaß des Zigarettenkonsums. Bei der bei Rauchern vermehrt auftretenden Tumorart handelt es sich um Plattenepithelkarzinome der Bronchialschleimhaut. Die entsprechende Studie wurde an 220 000 Personen durchgeführt (124).

Gemäß der Todesursachenstatistik sind die Zusammenhänge mit den Erkrankungen des Herzkreislaufsystems noch wesentlich bedeutsamer. Zu diesem Thema haben in den letzten Jahren eine schier unüberschaubare Zahl von Veröffentlichungen den epidemiologischen Zusammenhang zwischen Rauchen und Arteriosklerose aufgezeigt.

Hier seien einige davon aufgeführt:
In ihrer klassischen Studie an britischen Ärzten haben Doll und Hill (81) die Beziehung zwischen Rauchen und Herzinfarkt mit tödlichem Ausgang, vor allem bei jüngeren Männern, dargelegt. Zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr erhöht das Rauchen die Mortalität fast fünffach, fast vierfach zwischen dem 45. und 54..

In der großen "U.S. Veterans Study" (168) hatten die stärksten Raucher im Alter von 35 bis 54 Jahren ein 5- bis 10-fach höheres Risiko an einem Herzinfarkt zu sterben als die Nichtraucher (Abb. 3).

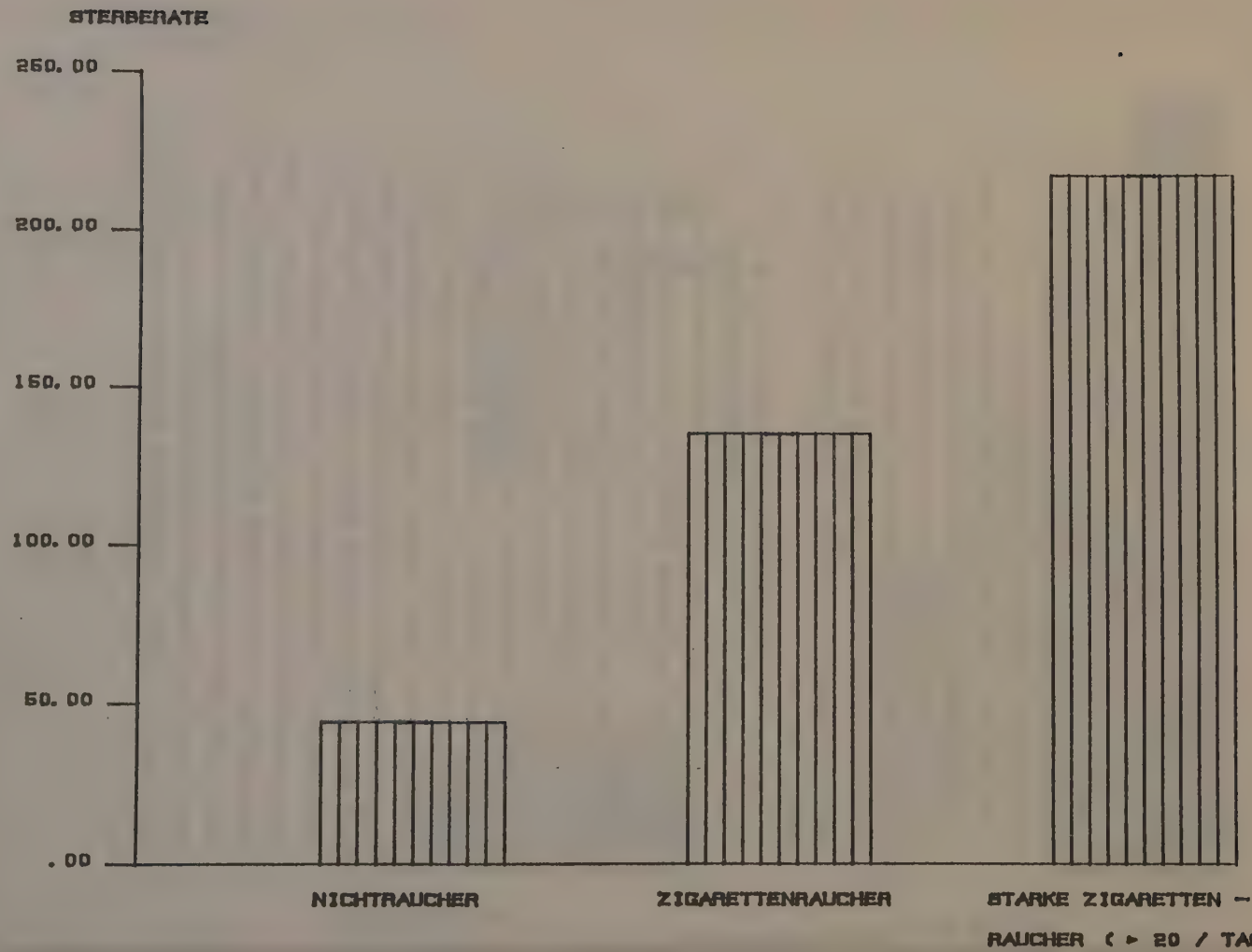

STERBERATE
PRO 100 000/JAHR
500. 00
400. 00
300. 00
200. 00
100. 00
. 00
NICHTRAUCHER
< 10 ZIGARETTEN
10 – 20
21 – 39
>40
ALTER 35 – 44
ALTER 45 – 54

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Forscher (80, 340, 38, 83), nur daß die Mortalitätswerte niedriger lagen, wenn das Lebensalter des Kollektivs höher war. Ebenso wurde festgestellt, daß die Chance, einen Myokardinfarkt ohne tödlichen Ausgang zu erleiden, bei Zigarettenrauchern deutlich erhöht ist, besonders bei jüngeren, starken Rauchern.

In 20-25% aller Fälle ist der plötzliche Tod die erste Manifestation einer koronaren Herzerkrankung. Die meisten Studien zeigen, daß starkes Zigarettenrauchen (mehr als 20 Zigaretten pro Tag) die Wahrscheinlichkeit dieses plötzlichen Todes erhöht; sowohl für Männer als auch für Frauen (289, 125, 229) (siehe Abb. 4).

Das Risiko, das ein Raucher eingeht, ist abhängig von der Qualität und Quantität des aufgenommenen Rauchs. Dies ist auch eine wesentliche Erkenntnis der berühmten 16-jährigen Framingham-Studie (75, 169). Sie sagt aus, daß das Herzinfarktrisiko mit der Zahl der inhalierten Zigaretten pro Tag wächst. Die "Tiefinhalierer" haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Exraucher (nach 8-10 Jahren), Pfeifen- und Zigarrenraucher, nur wenn sie nicht inhalieren, haben in etwa das gleiche Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, wie die Nichtraucher (Abb. 5).

Die meisten, aber nicht alle Studien zeigten, daß Zigarettenrauchen auch die Auftretenswahrscheinlichkeit der Angina pectoris erhöht (133, 10). Sie tritt hauptsächlich dadurch mehr auf, indem Rauchen die links-ventrikuläre Arbeit erhöht (s.u.). Dieser Effekt kann zwar mit nikotinarmen Zigaretten vermindert werden, tritt aber bei absolut nikotinfreien Zigaretten immer noch auf; wahrscheinlich spielt hier das Carboxyhämoglobin (COHb) eine nicht unwichtige Rolle (9).


STERBERATE
250. 00
200. 00
150. 00
100. 00
50. 00
. 00
NICHTRAUCHER
ZIGARETTENRAUCHER
STARKE ZIGARETTEN –
RAUCHER ( ► 20 / TAG )

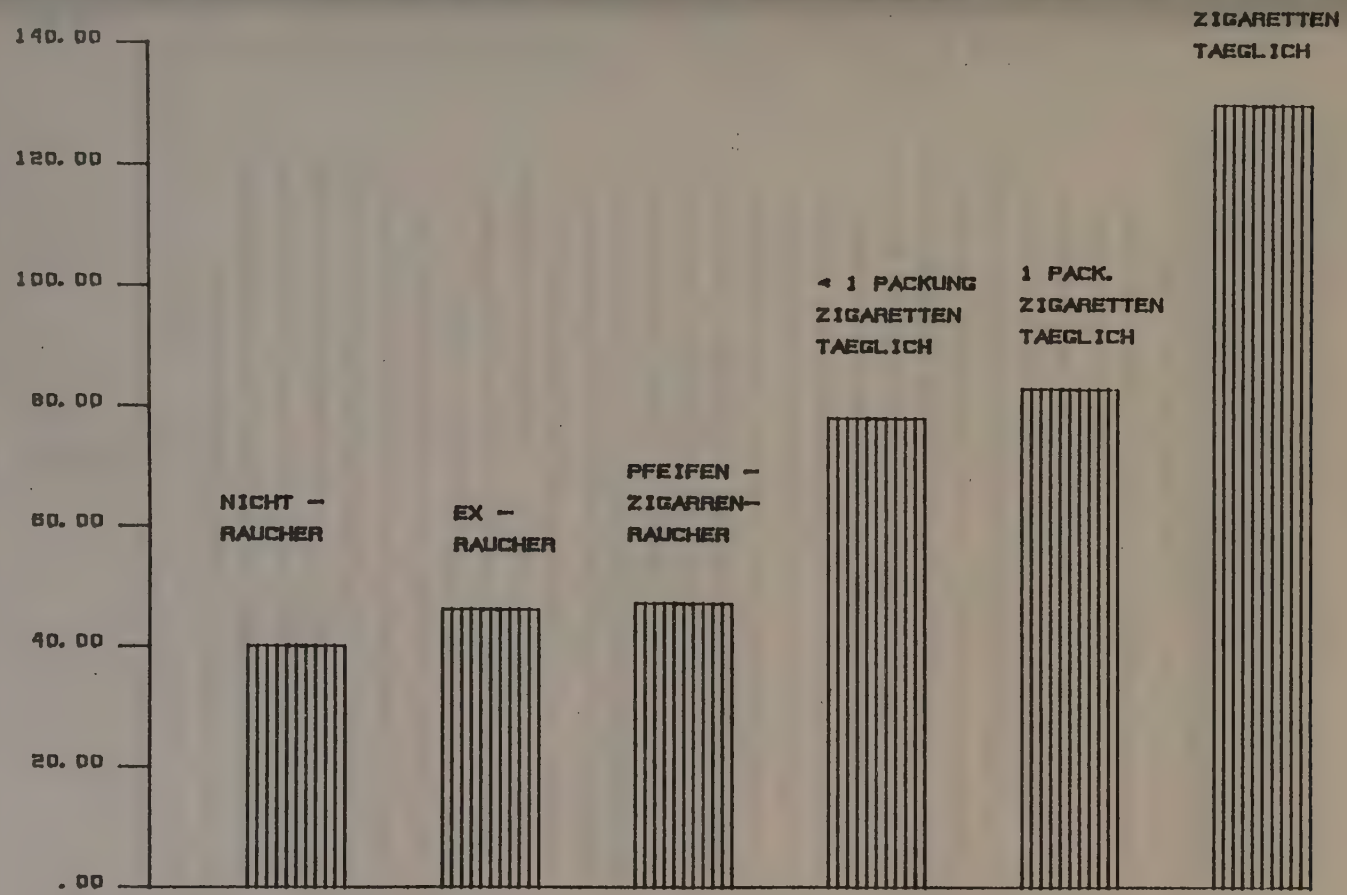



Abb. 5: Zahl der Herzinfarkte innerhalb von 10 Jahren auf jeweils 1000 Männer im Alter von 30 bis 59 Jahren in Relation zur Rauchgewohnheit (nach 290).

Ein noch deutlicherer Beweis für die Beziehung zur Arteriosklerose wurde im Sektionsgut an Rauchern in den Koronar- und Zerebralarterien, wie auch in den peripheren Arterien gefunden (21) (Abb. 6).

Der Zusammenhang zwischen Rauchen und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen in pathologisch-anatomischen Studien ist an der Bauchaorta am ausgeprägtesten, weniger deutlich an den Beinarterien und am wenigsten deutlich an den Koronarien (218).

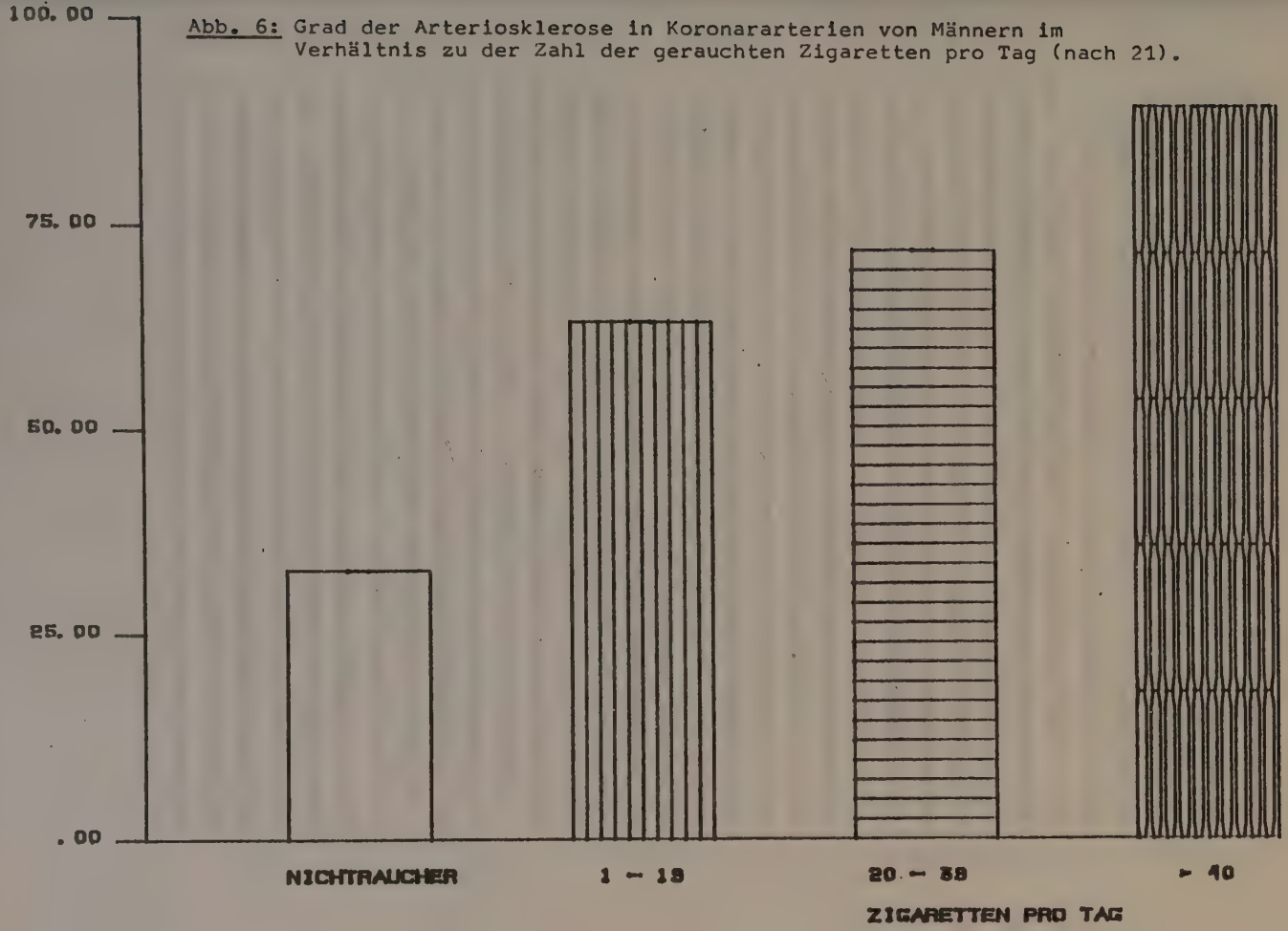
Nach Kannel besteht bei Zigarettenrauchern in der Altersgruppe zwischen 50 und 62 Jahren ein dreifach höheres Hirninfarktrisiko als bei Nichtrauchern (173).

Eine retrospektive Studie an 208 Patienten mit Subarachnoidalblutungen bei Aneurysma zeigt, daß durch das Rauchen das Erkrankungsrisiko für Männer und Frauen etwa um das 4-fache erhöht wird (35).

Trotzdem muß man sehen, daß der epidemiologische Zusammenhang zwischen Rauchen und zerebro-vaskulären Erkrankungen am wenigsten signifikant ist, wenn man den Zusammenhang mit anderweitig lokalisierten Gefäßschäden vergleicht. Am deutlichsten wird der Zusammenhang zu den peripheren obstruktiven Gefäßerkrankungen (283). Annähernd 90% der Patienten mit dieser Erkrankung sind Raucher. Zieht man die Diabetiker ab, so können immer noch 70% dieser Erkrankung auf das Rauchen zurückgeführt werden (241).

Bei älteren Personen ist die enge Korrelation zwischen Zigarettenrauchen und pathologischen Veränderungen der Arteria femoralis typisch (242). Nahezu alle Krankenhauspatienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit sind oder waren bis vor kurzem noch Zigarettenraucher. Etwa 20 000 Beinamputationen pro Jahr sind auf das Rauchen zurückzuführen.

Abb. 6: Grad der Arteriosklerose in Koronararterien von Männern im Verhältnis zu der Zahl der gerauchten Zigaretten pro Tag (nach 21).



Zwei in ihrer Aussage übereinstimmende Arbeiten belegen, daß 69 bis 82% der Patienten mit maligner Hypertonie Raucher sind (163, 44). Diese Ergebnisse weisen auf eine Verbindung zwischen den Risikofaktoren Rauchen und Hypertonie hin. Bei 28 Gewohnheitsrauchern (mindestens 15 Zigaretten täglich, mindestens 5 Rauchjahre) und 30 Nichtrauchern im Alter zwischen 17 und 39 (!) Jahren wurde die Netzhaut auf Kaliberunregelmäßigkeiten der Gefäße untersucht. Diese wurden bei 18 Rauchern und 2 Nichtrauchern gefunden. Die erhöhte Häufigkeit des Vorkommens dieser Kaliberunregelmäßigkeiten bei den Rauchern ist statistisch hochsignifikant (107).

Ein einziger Schädigungsfaktor, wie etwa das Rauchen, dürfte alleine noch keine koronare Herzerkrankung hervorrufen, da diese in ihrem Ursprung doch multifaktoriell bedingt ist. Dies wurde vor einiger Zeit durch Untersuchungen auf Kreta, Korfu, in Japan (180) und in Jugoslawien (187) belegt, wo allgemeine körperliche Aktivität die Regel, Hypercholesterinämie recht selten und auch Übergewicht nicht oft anzutreffen ist. Dort ist keine Korrelation der koronaren Herzerkrankung mit dem Rauchen festzustellen, obwohl in den genannten Ländern genausoviel und genausostark geraucht wird wie hierzulande (180).

Offenbar entfaltet das Rauchen seinen schädlichen Einfluß vor allem in den Gesellschaften, wo Hypercholesterinämie und Bluthochdruck relativ häufig sind.

Bei einer Kombination von zwei oder gar mehreren Risikofaktoren sind die Auswirkungen, bzw. deren individuelles Risiko nicht nur additiv, sondern überadditiv (162). Die 10-Jahres-Mortalitätsrate für ischämische Herzerkrankungen ist bei Männern mit einer Kombination von Hypercholesterinämie, Hypertonie und Zigarettenrauchen 3-6 mal höher als bei Männern ohne diese Risikofaktoren, wenn zwei oder gar drei der genannten Fakto-

ren zusammentrafen. Die Gesamtsterberate war 3-5 mal höher (162). In den USA haben bereits 40% der Männer mittleren Alters zwei oder mehr dieser Hauptrisikofaktoren; fast 10% haben drei oder mehr (162, 290) (Abb. 7).

Aus allen oben aufgeführten Daten ergibt sich eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für einen kausalen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Arteriosklerose. Trotzdem sollen auch die Argumente, die gegen diesen Zusammenhang sprechen, erwähnt werden: Das wichtigste unter ihnen ist die "konstitutionelle Hypothese". D.h., die Menschen, die rauchen, sind auch von ihrer Persönlichkeit her gesehen die, welche wahrscheinlicher einen Herzinfarkt bekommen.

Eine schwedische Zwillingsstudie schien dieses Argument zu erhärten (98), wurde aber bald schon in vielen Punkten kritisiert (254).

Die letzten großen Studien wurden 1979 und 1981 von Friedman und Mitarbeitern (100, 185) veröffentlicht. In dieser Verlaufsbeobachtung über 11 Jahre an über 4000 Männern und Frauen im Alter zwischen 35 und 54 Jahren fand man die Gesamtmortalität bei den Rauchern um 2,1-fach höher als bei den Nichtrauchern. Die Sterblichkeit infolge einer koronaren Herzerkrankung war wieder die bedeutsamste Einzelursache und lag bei Rauchern etwa 4-fach höher als bei den Nichtrauchern. Verschiedene uni- und multivariante Analysen von 48 Einzelfaktoren wiesen darauf hin, daß in der Tat das Rauchen für die erhöhte Sterblichkeit verantwortlich ist, nicht jedoch zahlreiche andere Variable einschließlich emotioneller und beruflicher Besonderheiten. Insgesamt hat diese sorgfältige und langfristige Untersuchung keinerlei Hinweise

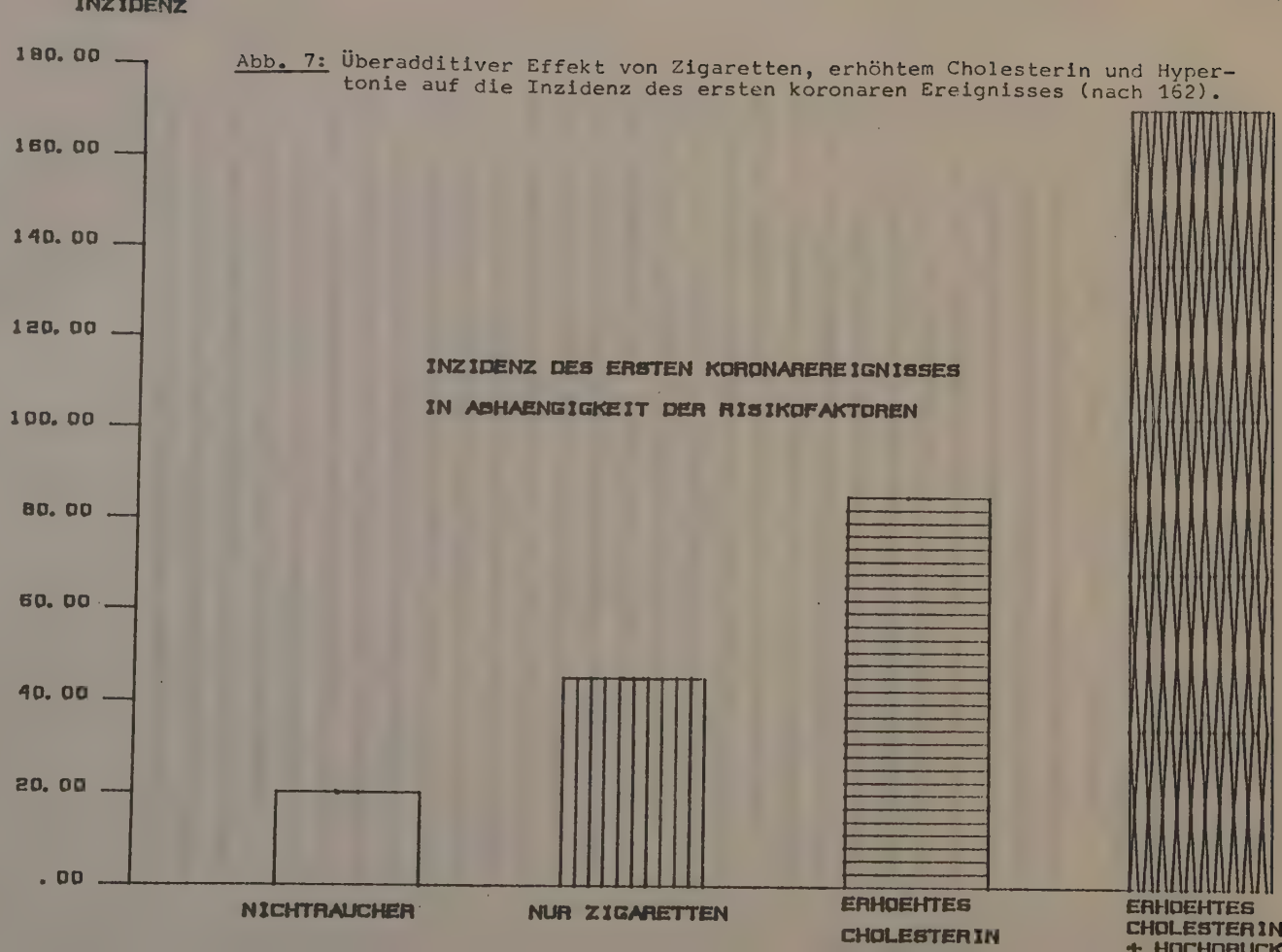



Abb. 7: Überadditiver Effekt von Zigaretten, erhöhtem Cholesterin und Hypertonie auf die Inzidenz des ersten koronaren Ereignisses (nach 162).

dafür ergeben, daß konstitutionelle Faktoren oder Umwelteinflüsse unabhängig voneinander zum Rauchen verleiten und die Lebenserwartung verkürzen (100).

Es gibt natürlich keinen Zweifel, daß genetische Faktoren für eine koronare Herzerkrankung wichtig sind. Auch wäre es noch denkbar, daß jemand mit einer Bereitschaft, an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken und Zigarettenraucher zu werden, auf die Welt kommt; aber es ist doch ziemlich unwahrscheinlich, daß er dann auch dahingehend genetisch oder von seiner Umwelt bestimmt ist, daß seine Erkrankungswahrscheinlichkeit abnimmt, wenn er das Rauchen aufhört (100, 185).

Auf alle Fälle ist die Antwort auf die Frage: "Kann ich mit dem Aufhören des Rauchens meine Aussichten verbessern?" ein eindeutiges "Ja!". Wenn Raucher mittleren Lebensalters das Rauchen aufgeben, reduziert sich das Risiko, einen Herzinfarkt oder eine andere Gefäßerkrankung zu erleiden, von Jahr zu Jahr. Nach 8-10 Jahren haben sie das des Nichtrauchers nahezu erreicht (Abb. 8) (nach 290).

Wenn man vom "Risikofaktor Rauchen" spricht, muß man ihn entsprechend zuordnen:

Betrachtet man die Angiopathien, so ist das Zigarettenrauchen zusammen mit der Hypercholesterinämie und Hypertonie ein Risikofaktor I. Ordnung (298). Zu den Risikofaktoren II. Ordnung zählt der Diabetes mellitus, die Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie und körperliche Inaktivität. Ein Risikofaktor ist ein Einfluß, der statistisch gesehen das spätere Auftreten einer Krankheit begünstigt, ohne aber ihre Ursache sein zu müssen. So bedeutet die Ausschaltung eines Risikofaktors nicht zwangsläufig die Beseitigung eines Erkrankungsrisikos.

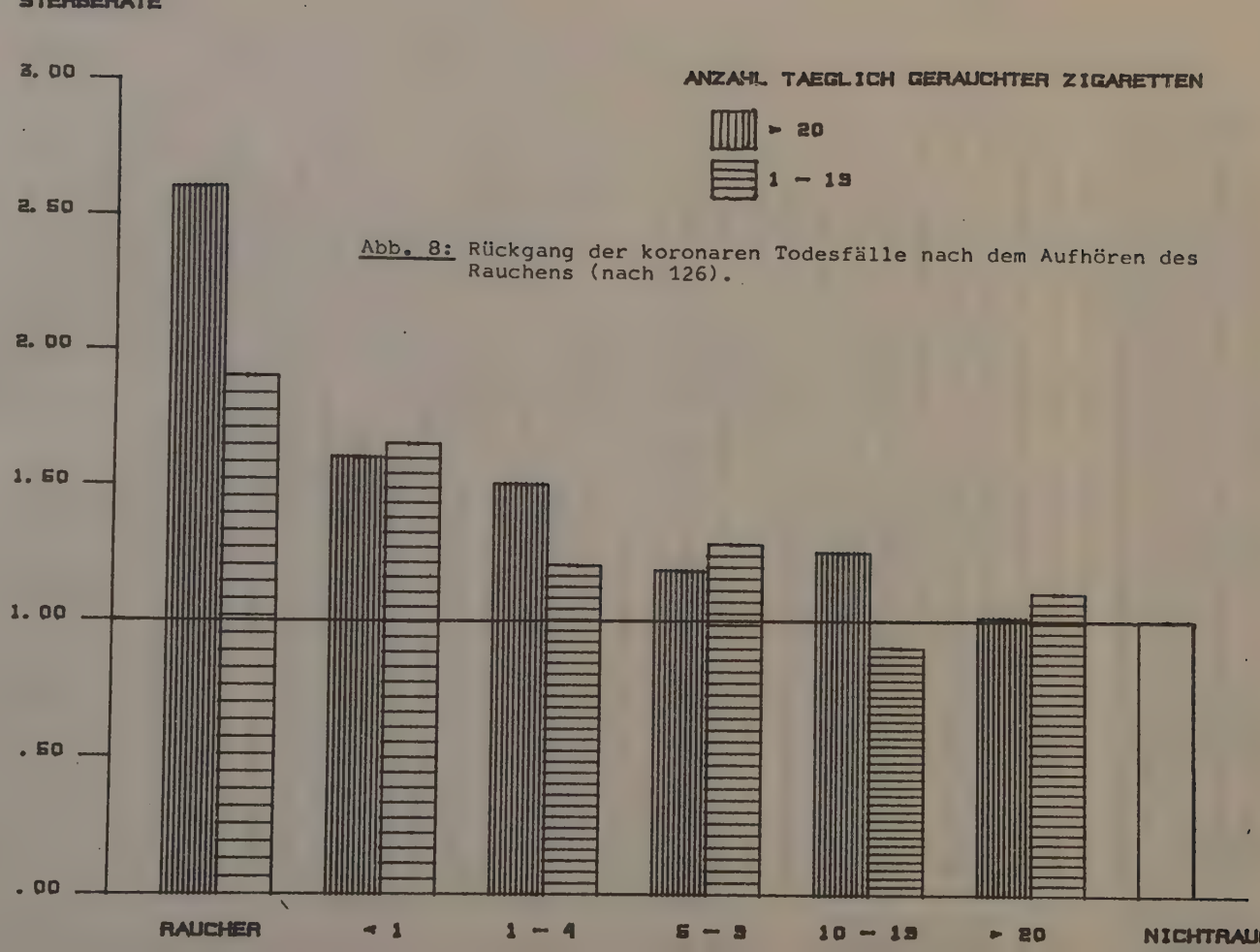



Abb. 8: Rückgang der koronaren Todesfälle nach dem Aufhören des Rauchens (nach 126).

Auch: Risikofaktoren werden aus epidemiologischen Studien ermittelt. Sie sind daher nicht bedingungslos auf den individuellen Menschen übertragbar. Ein Risiko reicht selten aus, um eine arteriosklerotische Erkrankung hervorzurufen, sondern meist muß ein Ensemble von Bedingungen vorliegen.

### 2.2.3. Inhaltsstoffe

Die Vorgänge beim Abrauchen einer Zigarette sind an die Begriffe "Glut-, Destillations- und Kondensationszone" gebunden. Die Destillationszone bildet einen schmalen Saum hinter der Glutzone in Zugrichtung des Hauptstromrauches. Hinter dieser Destillationszone folgt die, beim Anrauchen einer Zigarette noch relativ große, Kondensationszone, die sich beim weiteren Abrauchen laufend verkleinert. In der Glutzone werden durch den Sog am Mundstück Temperaturen um 900°C erreicht. Hier wird organisches und anorganisches Material thermisch zersetzt und die Reaktionsprodukte kommen in gasförmigem Zustand in die dahinterliegende Destillationszone. Dort vermengen sie sich mit Stoffen, die mit dem freiwerdenden Wasserdampf abdestillieren. Kurz hinter diesem Bereich bildet sich durch Abkühlung ein Aerosol, in dem auch einer der Hauptwirkstoffe, das wasserdampfflüchtige Nikotin enthalten ist. Ein Teil dieses Aerosols schlägt sich in der Kondensationszone nieder. Mit fortschreitendem Abbrand wird das Destillat z.T. verbrannt, überwiegend aber erneut freigesetzt. Zum Mundende hin findet so eine zunehmende Anreicherung des Destillats statt. Eine Abdestillation findet in den Zugpausen auch nach außen hin im sogenannten Nebenstromrauch statt. Dessen Zusammensetzung ist anders als die

des Hauptstroms, da infolge tieferer Temperaturen ("Glimmen") weniger Material verbrannt und mehr abdestilliert wird. Im Nebenstromrauch ist die Nikotinkonzentration deutlich höher; die Hauptmenge des Alkaloids geht trotzdem in den Hauptstrom (94, 300).

Der Tabakrauch ist zu unterteilen in eine Partikel- und eine Gasphase. Bisher hat man in ihm mehrere tausend Substanzen aufgefunden, mehrere hundert davon sind bisher chemisch identifiziert (94).

Einige biologisch wichtige Inhaltsstoffe im Zigarettenrauch:

Partikelphase:

Aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe
Karboxylverbindungen
Alkohole (auch Methanol)
Ester, Säuren, Basen
Nikotin und andere Alkaloide
Phenole
Sterine
Nitrosamine

Gasphase:

anorganisch:

Kohlenoxid
Ammoniak
Stickoxide ($NO$, $NO_2$)
Blausäure
Schwefelwasserstoff

organisch:
- niedere aliphatische Kohlenwasserstoffe
- niedere Ketone
- niedere Ester
- niedere Alkohole
- niedere Aldehyde etc.

(nach 300).

Davon besonders hervorzuheben sind neben dem Kreislaufgift Nikotin die Gase CO, NO, $NO_2$, $SO_2$, die besonders in Zusammenhang mit der Arteriosklerose diskutiert werden. An karzinogenen Stoffen das Benzpyren und seine Abkömmlinge Nitrosamine und Schwermetalle wie Cr, As, Cd (300, 192). Im Rahmen epidemiologischer Analysen der Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen besteht noch erhebliche Unsicherheit, welche der inhalierten Substanzen von Zigarettenrauch und vor allem welche Inhaltsstoffe in Kombination schädigend wirken; neben dem Nikotin wurde das Kohlenmonoxid Gegenstand der Diskussion (s.u.) (192).

### 2.2.3.1. Nikotin

Jean Nicot, der Gesandte Katharinas von Medici am Hofe Portugals, förderte Anbau und Aufbereitung der Tabakpflanze. Viel später würdigte man sein "Verdienst", indem man den Hauptwirkstoff mit seinem Namen belegte (297).

Circa 90-95% des Nikotins (in einer Zigarette etwa 2-3 mg) gehen in den Rauch über, davon circa 25% in den Hauptstromrauch bei normaler Rauchtechnik (300).

Die Menge des Nikotins, die aus dem Hauptstromrauch aufgenommen wird, ist von der individuellen Rauchgewohnheit abhängig. Bei intensivstem,inhalierendem Rauchen können bis zu 2 mg aufgenommen werden (182).

Aus tief inhaliertem Zigarettenrauch wird praktisch das gesamte Nikotin resorbiert, und zwar überwiegend über die Alveolarwände. Dies ist aus zwei Gründen bedeutsam:

1) Die Leber wird umgangen, das Herz jedoch unmittelbar erreicht.
2) Mit jedem einzelnen Zug durchströmt eine relativ hohe Nikotinkonzentration linkes Herz und Gehirn quasi wellenförmig (94).

Dementsprechend stellen sich Herz- und Kreislaufwirkungen bereits mit dem ersten Zug unmittelbar ein und werden durch die nachfolgenden Stoßaufnahmen im wesentlichen nur noch auf der gleichen Höhe gehalten (94, 264).

Rieben (259) fand bei der Untersuchung des Nikotinspiegels in Bezug auf das individuelle Rauchverhalten einen überraschenden Zusammenhang: Von den 15 Probanden, die er untersuchte, fand er nur bei 5 (15-25 min nach dem Rauchen) einen Abfall des Nikotinspiegels im Blut, verglichen mit dem Spiegel unmittelbar nach dem Rauchen. Bei 10 Probanden stieg er jedoch deutlich weiter an. Bei ihnen wurden mehr Züge pro Zigarette und ein häufigeres Schlucken, oder Zigaretten mit höherem Nikotingehalt, längerer Verweildauer des Rauchs im Mund und abermals häufigeres Schlucken registriert. Dieser Anstieg wäre über im Speichel gelöstes, verschlucktes und im Oesophagus bzw. Duodenum resorbiertes Nikotin erklärbar. Es ergab sich unmittelbar nach dem Rauchen von 1 Zigarette ein Nikotinspiegel von 2-12 ng/ml (entspr. 12,3 - 74,0 nmol/l) (259).

Spohr und Mitarbeiter (286) fanden bei 6 gesunden Gewohnheitsrauchern nach dem Rauchen von 2 Zigaretten mit einem Nikotingehalt von 1,5 mg/Zigarette einen Plasma-Nikotinspiegel von 149,2 ± 14,2 nmol/l.

Nach dem Rauchen von 2 Zigaretten mit niedrigem Nikotingehalt (0,8 mg/Zigarette) wurde ein kleinerer aber signifikanter Anstieg beobachtet: Der Plasma-Nikotinspiegel stieg auf 38,8 ± 9,9 nmol/l.

Zwei Stunden nach dem letzten Zug von der zweiten Zigarette mit dem höheren Nikotingehalt wurde immerhin noch eine Konzentration von etwa 44 nmol/l gemessen; das Doppelte des Ausgangswertes.

(Zum Vergleich: 1 µmol/l = 162 ng/ml bzw. 1 Mol = 162 g).

Wynder (356) fand, daß die Nikotin- und Kotininspiegel im Serum mit der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten korrelieren, aber offensichtlich nicht mit deren Nikotingehalt. Für den Nikotinanstieg im Blut ist die Zugzahl der ganz entscheidende Faktor, während die Inhalationstiefe und das Zugvolumen von geringerer Bedeutung sind. Die Inhalationsdauer beeinflußt den Nikotinanstieg nicht bzw. sogar negativ (259). Für das Kohlenmonoxid gelten andere Gesetze (s.u.).

Nikotin wird im Organismus hauptsächlich zu Pyridinmethylaminobuttersäure und Kotinin abgebaut. Die Halbwertszeit ist mit 2 Stunden sehr kurz. Dies ist der wesentliche Grund für die hohe Rauchfrequenz des Nikotinabhängigen (94, 356).

Etwa 5 Minuten nach dem Rauchen einer Zigarette findet man das Nikotin nicht nur im Gehirn, sondern auch im Nebennierenmark und in den sympathischen Ganglien (314). Metabolisiert wird es in der Leber, den Nieren und der Lunge; ausgeschieden über den Magen-Darm-Trakt und zu etwa 10% über die Nieren.

Bezüglich der Angiopathieauslösung wurde früher vor allem das Nikotin angeschuldigt. Heute noch ist die Frage nach der pathogenen Bedeutung von Nikotin als Haupt- oder alleinigen Faktor als offen zu bezeichnen. Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse kann keineswegs als gesichert gelten, daß Nikotin in der vom Raucher aufgenommenen Dosis an der Entstehung der mit dem Rauchen in Zusammenhang gebrachten Erkrankungen beteiligt ist; wenn auch bedeutende Hinweise aus Tierversuchen dafür vorliegen, daß Nikotin im Rahmen einer Arteriosklerose Wegbereiter schwerwiegender klinischer Komplikationen sein könnte (206) (s.u.). Mit Nikotin allein konnte experimentell bisher keine Arteriosklerose erzeugt werden (301, 19).

In einer prospektiven Untersuchung wurden bei Pfeifen-, Zigaretten- und Zigarrenrauchern sowie Nichtrauchern die Serumkonzentrationen von Kotinin (dem Abbauprodukt des Nikotins) untersucht. Dabei lagen die Kotinin-Konzentrationen für Pfeifenraucher mit 389 ng/ml signifikant höher als bei Zigaretten- und Zigarrenrauchern (306 bzw. 121 ng/ml). Die Tatsache, daß Pfeifenraucher eine sehr hohe Nikotin-Konzentration, aber ein geringes Koronarrisiko haben, lassen erhebliche Zweifel an der Vorstellung aufkommen, daß nur das Nikotin allein das primär schädliche Agens sei.

Bei den Zigarettenrauchern liegen dagegen die Serumwerte des CO-Hämoglobins weitaus am höchsten, bei den Pfeifenrauchern am niedrigsten (335) (s.u. Diskussion).

Der Nikotineffekt unterscheidet sich nicht grundsätzlich von den peripher-vegetativen Folgen irgendeines physiologisch oder anderweitig zentral induzierten Stresses. Man kann daher von einem "Modellstreß" durch Nikotin sprechen (182). Durch die Steigerung von Herzfrequenz, Blutdruck und dem erhöhten $O_2$-Verbrauch des Herzens entspricht der "Rauchstreß" dem

Radfahren auf leicht ansteigender Straße.

In erster Linie wirkt Nikotin über eine Aktivierung des zentralen und peripheren adrenergen Systems auf die kardiovaskulären Funktionen ein. Die Vielzahl der Untersuchungen hat aber bisher keinen Beweis für eine primäre Nikotinwirkung erbracht (182, 326).

Es stimuliert die lokale Freisetzung von Noradrenalin durch Stimulation des Vasomotorenzentrums (347).

Dieser Noradrenalinanstieg konnte nicht von allen Untersuchern bestätigt werden (149).

Unmittelbar nach Nikotingenuß steigt die Herzfrequenz, der system-arterielle Druck und das Herzschlagvolumen an. Ebenso resultiert eine Steigerung der Inotropie und Chronotropie, was einen gesteigerten $O_2$-Verbrauch des Herzens bedingt; dieser wiederum wird beim Gesunden durch einen vermehrten koronaren Blutfluß kompensiert. Bei starren, nicht erweiterungsfähigen oder verengten Koronararterien ist diese Anpassung nicht möglich und eine einzige Zigarette kann, ebenso wie leichte Arbeit, die $O_2$-Bilanz des Herzens ins Defizit verschieben (182, 133). Nikotin selbst hat keine konstriktorische Wirkung auf die Koronarien; zumindest nicht in Mengen, wie sie für den Raucher in Betracht kommen (182).

Die beim Rauchen freigesetzten Noradrenalinmengen sind, verglichen mit anderen Streßereignissen, sehr gering und so in der Peripherie nur schwerlich meßbar. Hess et al. (143) fanden in Wänden solcher Gefäße, bei denen obliterierende Angiopathien besonders häufig vorkommen, auch höhere Katecholaminkonzentrationen (143).

Das Rauchen erhöht die Konzentration freier Fettsäuren im Blut, was auf die Nikotin-vermittelte Katecholaminfreisetzung zurückgeführt wird. Im Arbeitsstreß fallen im Gegensatz zum Nikotinstreß die Fettsäuren schon während der Arbeit unter den Ausgangswert ab. Beim Rauchen bleiben die mobilisierten Fettsäuren im

Blut, bis sie in der Leber zu Triglyzeriden aufgebaut werden und als Lipoproteine im Blut erscheinen. Die eben beschriebenen Veränderungen im Fettstoffwechsel sind nach dem Rauchen von nikotinfreien Zigaretten bisher nicht beobachtet worden (178). Hohe Triglyzeridwerte im Blut werden bekanntlich als gewichtiger Risikofaktor für den Früheintritt arteriosklerotischer Erkrankungen angesehen.

Eine Untersuchung von Mörl et al. (227) an gesunden männlichen Rauchern zeigte, daß durch Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren die Nikotineffekte auf die überwiegend beta-sympathisch geregelten Kreislaufparameter wie Herzfrequenz, Wadendurchblutung und Abnahme der Pulswellenlaufzeit verhindert werden, während Blutdruck und peripherer Widerstand durch die Beta-Blockade nicht beeinflußt werden.

Obwohl nach dem Rauchen von 2 Zigaretten bereits eine Aktivierung des adrenergen Systems in Form von Herzfrequenzsteigerung nachgewiesen werden konnte, blieben die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin unverändert (191). Die Dopaminkonzentration nahm ab. Möglicherweise wirkt Nikotin am Herzen auch über eine Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme aus dem postsynaptischen Spalt (326). Nach Befunden von Schrader und Gerlach (326) kann man schließen, daß Steigerungen von Frequenz, Kontraktilität und myokardialem Sauerstoffverbrauch nicht primär auf eine Eigenwirkung von Nikotin zurückzuführen sind, sondern daß es sich, wie vermutet, um Sekundärreaktionen als Folge einer transitorischen Freisetzung von Katecholaminen handelt (326).

Spohr et al. (286) haben die Dopamin-Beta-Hydroxylase-(DBH)-Aktivität als Index für sympathische Aktivität gewählt und fanden 10 min nach der maximalen Nikotinkon-

zentration im Plasma auch eine maximale DBH-Aktivität (Rauchversuche am Menschen). Weitere Ergebnisse dieser Gruppe (286) waren: Beim Blutdruck, bei der Herzfrequenz und beim Laktat traten gleichzeitig mit dem maximalen Nikotinspiegel auch die Gipfel dieser einzelnen Parameter auf, während es neben der oben erwähnten DBH auch beim Cortisol, dem Blutzucker und den freien Fettsäuren zu einer verzögerten Reaktion im Vergleich zu den Nikotinspiegeln kam. Die untersuchten Parameter blieben vom CO-Hb mit Spiegeln bis zu $5{,}6 \pm 0{,}5\%$ unbeeinflußt. Nikotin verstärkt die circadiane Sekretion von Cortisol, was mit dem Auftreten eines Herzinfarkts und häufigeren sowie komplexeren ventrikulären Arrhythmien assoziiert werden konnte (230, 150).

Bassenge und Holtz (32) fanden an Hunden eine alphaadrenerge Koronarkonstriktion mit absinkender kardiovenöser Sauerstoffsättigung bis auf 10 Vol%, wenn vor der Gabe von Nikotin der Beta-Blocker Propranolol verabreicht wurde. Patienten, die Beta-Blocker erhalten, sollte daher das Rauchen untersagt werden.

Wahl und Kuschinsky (332) untersuchten den Effekt von Nikotin auf die Weite der Hirngefäße der narkotisierten, relaxierten Katze. Aus ihren Ergebnissen ist abzuschätzen, daß beim Menschen bei einem akuten Nikotinspiegel im Blut von 5-50 ng/ml Serum an den Hirngefäßen keine vasoaktive Konzentration erreicht wird, vorausgesetzt die Hirngefäße des Menschen reagieren ähnlich empfindlich auf Nikotin (326).

Die Auswirkungen von Nikotin auf Blutrheologie, Thrombozytenfunktion, Hämatokrit und Lipoproteine werden an anderer Stelle beschrieben (s.u. bei den jeweiligen Kapiteln).

2.2.3.2. Kohlenmonoxid (0,01 Vol% = 100 ppm)
(ppm = parts per million)

Die toxische Wirkung des Kohlenmonoxids ist schon seit dem Altertum bekannt. Homer berichtet in seiner Ilias, daß Hektor Feuer in die Schiffe der Achaier werfen wollte, um sie zu töten, sobald der Rauch seine betäubende Wirkung ausübt. Kohlenmonoxid tritt bei der Verbrennung von Kohlenstoff und Kohlenwasserstoffen auf und ist ohne Farbe, Geruch und Geschmack, besitzt also keine Warnwirkung. Die Dichte ist etwa gleich der von Luft; Anreicherungen in tiefen oder hohen Bezirken geschlossener Räume kommen nicht vor. CO wird ausschließlich durch die Lunge aufgenommen und wirkt dann als Blutgift. Es permeirt die Erythrozytenmembran ohne sie zu schädigen und blockiert im Hämoglobin das zweiwertige Eisen, indem es den Sauerstoff verdrängt. Dadurch entsteht das CO-Hb, das meßbar ist und die subakute bis chronische CO-Belastung des Organismus zuverlässig widerspiegelt. Dadurch, daß das CO die Valenzen am Hämoglobin für den Sauerstoff blockiert, hemmt es den $O_2$-Transport und es entsteht eine Gewebshypoxie.

Der kompetitive Mechanismus zwischen dem CO und dem $O_2$ ist ein unfairer Wettstreit, da die Affinität von CO zu Hb ca. 300 fach größer ist als die von $O_2$ (neuere Angaben für Vollblut des Menschen bei 37°C sprechen für einen Faktor von 210-250; dies ist ebenso wie gewisse Unterschiede bei verschiedenen Tierarten und bei Hb-Varianten des Menschen praktisch irrelevant) (94, 138). Mit anderen Worten: nur der 300. Teil CO in einer gegebenen $O_2$-Konzentration reicht aus, um gleichviel $HbO_2$ und HbCO entstehen zu lassen.

Als Beispiel sei die normale Luft mit einem Sauerstoffanteil von 20,9 Vol% betrachtet: bei einem Volumenanteil von 0,08 Vol% CO (= 800 ppm) liegt schon die

Hälfte des Hämoglobins als HbCO vor (293).

Gemäß dem "Haldane-Effekt" ist zu folgern, daß, je mehr Eisenatome mit CO beladen sind, desto stärker die übrigen Zentralatome des Hämoglobinmoleküls den Sauerstoff binden. Bei steigender HbCO-Konzentration sinkt also die Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht nur durch eine verminderte Transportkapazität, sondern auch durch eine erschwerte Abgabe des Sauerstoffs am Ort des Bedarfs; die $HbO_2$-Dissoziationskurve wird nach links verschoben, was die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff erschwert (265).

Die Bildung des COHb im Erythrozyten verändert ebenso die intrazelluläre Konzentration von 2,3-Diphosphoglyzerat (DPG), was die Freigabe des $O_2$ an das Gewebe weiterhin erschwert (16).

Aus all diesen Gründen hat das Bestehen einer bestimmten Konzentration von COHb viel schlechtere Auswirkungen, als eine äquivalente Verminderung des Hämatokritwertes (265).

20% des resorbierten CO wechseln vom intra- zum extravaskulären Raum und werden hauptsächlich an Myoglobin zu COMb gebunden. Das Myoglobin ist aber weit weniger empfindlich als das Hämoglobin; die Affinität zu CO ist aber immer noch 20 mal größer als zu $O_2$.

Eine minimale, eben meßbare, für die Funktion unbedeutende Hemmung der Monooxigenasen findet erst im Stadium tödlicher CO-Intoxikationen statt (94, 138). Andere Autoren sehen in der teilweisen Inaktivierung des Cytochromoxidase-Systems der Mitochondrien eine weitere Einschränkung der $O_2$-Aufnahme in die Gewebe (204, 333, 127, 19). Wie zu erwarten, kann bei bereits eingeschränkter Sauerstoffversorgung des Muskels durch CO das Symptom einer akuten zirkulatorischen Insuffizienz ausgelöst werden. Bei Patienten mit Claudicatio intermittens verlängert sich die Gehstrecke sig-

nifikant, wenn sie das Rauchen aufgeben (11).

Wenn die Körpergewebe hypoxisch werden, versucht das Herz, durch ein erhöhtes Auswurfvolumen den Mangel auszugleichen; Ayres et al. (25) zeigten, daß nach akuter CO-Inhalation der koronare Blutfluß ansteigt und sowohl der arterielle, wie auch venöse Partialdruck von $O_2$ erniedrigt ist (Versuche an Menschen und Hunden). Dieser Effekt war beim Menschen ab einem COHb-Spiegel von 5-10% zu beobachten. Dies läßt vermuten, daß die Anwesenheit von COHb die $O_2$-Ausschöpfung des Herzmuskels limitiert; wahrscheinlich durch die Verschiebung der $O_2$-Dissoziationskurve und/oder durch die Bindung des CO an intrazelluläres Myoglobin.

Aus dem eben Erwähnten ist leicht zu verstehen, daß der Herzkranke schon Beschwerden bei CO-Konzentrationen bekommt, die vom Gesunden noch toleriert werden.

In einer anderen Arbeit (118) wurden Veränderungen der SGOT, der Malat- und Sorbitdehydrogenase beschrieben. Die Frage, ob sie eine Folge der Hypoxie sind oder ob eine spezifisch-toxische Wirkung des CO vorliegt, bleibt aber noch offen. Ihre Klärung wäre von großem Interesse. Würde das CO eine spezifisch-toxische Wirkung ausüben, wären Schäden auch bei mehrmaliger unterschwelliger oder nur kurz dauernder höherer Exposition zu erwarten, womit sich die Frage nach der Existenz einer chronischen CO-Vergiftung stellt (s.u.). Spuren des Gases entstehen im menschlichen Organismus als Nebenweg des Pyrrolfarbstoffabbaues (94). Bei einem vermehrten Hämoglobinumsatz, z.B. bei hämolytischer Anämie, können endogen bereits COHb-Werte bis 5% auftreten.

Die wohl wichtigste Entstehungsquelle für CO in der Umgebung ist der Benzin- und Dieselmotor. Die Ab-

gase der Benzinmotoren enthalten zwischen 2 und 4 Vol% Kohlenmonoxid; bei sehr schlechten Betriebsbedingungen bis zu 13 Vol%. Dieselmotoren haben eine CO-Abgabe, die etwa eine Zehnerpotenz unter der der Benzinmotoren liegt.

In schlecht belüfteten, verkehrsreichen Straßentunnels werden Spitzenkonzentrationen von 70 ppm gemessen. Die zugelassene maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) betrug bislang 50, jetzt 30 ppm.

Zusätzlich zur Verunreinigung der Großstadtluft mit dem Kohlenmonoxid der Autoabgase wird die Zigarette als wichtige Quelle dieses Gases untersucht.

Geringen, aber zeitlich gesehen doch sehr konstanten Mengen CO setzen sich Raucher aus. Der CO-Gehalt des Zigarettenrauchs nimmt mit der Länge des abgebrannten Zigarettenanteils zu. Von 2,0 $\pm$ 1 Vol% beim Anrauchen steigt er bis 5,0 $\pm$ 1 Vol% (= 50 000 ppm) nach Abrauchen von 6 cm einer Zigarette an. Durch das Rauchen von 4,5 cm einer Zigarette werden rund 7,5 $cm^3$ CO aufgenommen. Bei CO-freier Einatemluft erreicht ein Raucher von 35-40 Zigaretten am Tag eine alveoläre CO-Konzentration von rund 0,005 Vol% (50 ppm) (127). In g Hb/ml Blut ausgedrückt, bedeutet das eine Verminderung von fast 1 g Hb/100 ml, die so für den $O_2$-Transport ausfallen (0,01 Vol% CO = 100 ppm CO $\triangleq$ 14,5% COHb). Vergleicht man die alveoläre CO-Konzentration des Rauchers mit derjenigen in der Luft der Großstädte, so ergibt sich, daß der mittlere CO-Gehalt der Luft während der 8 Stunden-Hauptverkehrszeit etwa 15-20 Zigaretten entspricht. In schlecht belüfteten, stark verqualmten Lokalen sollten unter ungünstigen Bedingungen Werte von 60-130 ppm gemessen werden können, an verkehrsreichen Straßen um etwa 30 ppm (164).

Wie erwähnt, beträgt die Vol-Konzentration im Zigarettenrauch 2,0-5,0 Vol%. Bei der Inhalation des

Rauches, wenn er durch den Zug an der Zigarette mit Luft vermischt wird, enthält er noch ungefähr 400 ppm (parts per million) (41, 114). Diese Konzentration ist also 8 mal höher als der bisherige MAK-Wert. Bei einer Dauerexposition gegen 50 ppm CO über 8 Stunden, also einem Arbeitstag, muß am Ende mit COHb-Werten um 6% gerechnet werden. 100 ppm CO führen nach knapp 2 Stunden zu 5%, nach ca. 3 Stunden zu 6% COHb.

Von starken Zigarettenrauchern sollen bis zu 15% COHb erreicht werden (127, 138). Der mittelstarke Raucher erreicht in etwa einen COHb-Wert von 6-10%. Pfeifen- und Zigarrenraucher haben weitaus niedrigere COHb-Werte. Doch sei an dieser Stelle erwähnt, daß es keinen Sinn hat, einem Zigarettenraucher zu empfehlen, auf Zigarre oder Pfeife umzusteigen, denn er inhaliert schließlich auch diesen Rauch und führt somit vielleicht noch mehr Nikotin, CO und andere Schadstoffe zu sich (72). Wenn in den Veröffentlichungen vom Pfeifen- bzw. Zigarrenraucher die Rede ist, so ist immer der "genuine" gemeint, der es sich nie angewöhnt hat, den Rauch zu inhalieren.

Die sehr unterschiedlichen Angaben in der Literatur über den jeweiligen COHb-Gehalt bezogen auf die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten könnten einmal mit den verschiedenen Rauchtechniken (Inhalationstiefe, Zugzahl pro Zigarette etc. (s.u.)) oder der Feuchtigkeit des Tabaks zusammenhängen.

Spohr und Mitarbeiter (286) fanden 1 min nach einigermaßen standardisiertem Rauchen von zwei Zigaretten einen Anstieg des COHb-Spiegels von 3,2 auf 5,6%. Die etwas höheren Ausgangswerte des COHb bei den Rauchern und Scheinrauchern (4,3%) blieben in einem Bereich, wie er gewöhnlich nach nächtlicher Tabakabstinenz am nächsten Morgen beobachtet wird.

Rieben (259) konnte nachweisen, daß der COHb-Anstieg im Blut am stärksten durch das Zugvolumen, weniger durch die Zugzahl und die Inhalationstiefe beeinflußt wird. Die Inhalationsdauer wirkt sich nicht bzw. sogar negativ auf den Anstieg des COHb-Spiegels aus. Wie bereits gezeigt wurde, ist also die aufgenommene Menge CO neben der Immissionskonzentration von der Expositionsdauer und der Menge des inhalierten Gases abhängig.

Zunahme der körperlichen Aktivität, der Temperatur und der Feuchtigkeit der Luft, sowie erniedrigter barometrischer Druck beschleunigen den Eintritt eines Gleichgewichtes zwischen alveolärem CO und COHb (138).

Eliminiert wird das CO aus dem Organismus durch Abatmung des unveränderten Gases. Zu einer Abatmung kann es natürlich nur kommen, wenn der CO-Partialdruck in der Atemluft geringer ist als im Alveolarblut. Eine anfänglich hohe Abatmungsgeschwindigkeit verringert sich exponentiell; geringe COHb-Werte bleiben noch über relativ lange Zeiträume nachweisbar (94).

Die bereits erwähnte physiologische COHb-Konzentration, die durch den Abbau des Porphyrinskeletts des Hämoglobins entsteht, beträgt 0,5-0,8% (204). Jeder Mensch unterliegt darüber hinaus, besonders wenn er in dicht besiedelten Gebieten lebt, einer Grundbelastung durch CO. Diese Immissionsbelastungen sind sehr abhängig von kommunalen und klimatischen Bedingungen. Die in der Literatur angegebenen COHb-Werte nicht besonders exponierter Nichtraucher liegen zwischen 0,15 und 2% (204). Für München z.B. wurde ein CO-Gehalt der Luft in der 8 Stunden-Hauptverkehrszeit von 0,0018 Vol% (18 ppm) angegeben. Bei

nichtrauchenden Taxifahrern in London wurden COHb-Werte von 1,4-3,0% gemessen. Für den Zigarettenraucher bedeutet jegliche Immissionskonzentration eine verstärkte Wirkung des im Zigarettenrauch aufgenommenen CO, da nicht nur der COHb-Spiegel erhöht wird, sondern auch die Abatmung durch einen verminderten CO-Gradienten zwischen Alveolar- und Atemluft (in den Rauchpausen zwischen zwei Zigaretten) erschwert wird.

Akute CO-Vergiftung:

Symptome bei Kohlenmonoxidvergiftung in Abhängigkeit vom COHb-Gehalt des Blutes (nach 94):

| | |
|---|---|
| 5-10% | leichte, eben meßbare Einschränkung des Visus (Schwelle der Verschmelzungsfrequenz gesenkt) |
| 10-20% | leichter Kopfschmerz, Mattigkeit, Unwohlsein, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Herzklopfen |
| 20-30% | Schwindel, Bewußtseinseinschränkung, Gliederschlaffheit und -lähmung |
| 30-40% | Haut rosafarben, Bewußtseinsschwund, Atmung verflacht, Kreislaufkollaps |
| 40-60% | tiefe Bewußtlosigkeit, Lähmung, Cheyne-Stokes'sche Atmung, Sinken der Körpertemperatur |
| 60-70% | tödlich in 10 min - 1 Std. |
| 70% | tödlich in wenigen Minuten. |

Die meisten der aufgeführten Symptome der CO-Vergiftung lassen sich durch den Sauerstoffmangel der Gewebe und den Anstau von metabolisch gebildeter Kohlensäure, die vom COHb nicht abtransportiert werden kann, erklären. Die Toxizität ist in erster Linie eine Funktion des COHb-Spiegels. Folgende Größen bestimmen dessen Höhe

bzw. die Toxizität:

1) Die Konzentration von CO in der Atemluft: Die Aufsättigung des zirkulierenden Blutes erfolgt sehr langsam, da CO nicht wasserlöslich ist und die Alveolarmembran einen limitierenden Faktor darstellt. Je höher die Konzentration in der Luft, desto rascher wird ein toxischer Wert erreicht.
2) Das Atem-Zeit-Volumen: Je häufiger und je tiefer geatmet wird, umso schneller die Aufsättigung.
3) Die Zeitdauer der Einwirkung: Das CO-Gleichgewicht Luft/Blut wird in Ruheatmung erst nach ca. 10 Std. erreicht. 0,01 Vol% (= 100 ppm) zum Beispiel bewirken in einer Arbeitsschicht (8 Std.) erst einen COHb-Wert von 10%.
4) Der Sauerstoffbedarf der Gewebe: Bei schwerer Arbeit sind 30-40% COHb schon kritisch, in körperlicher Ruhe dagegen erst 60-70%. Auch Krankheiten mit höherem $O_2$-Bedarf können höhere CO-Toxizität bedingen: Thyreotoxikose, Infektionskrankheiten.
5) Der Hämoglobinbestand: Bei Anämie genügen geringere Konzentrationen CO, um bedrohliche Erscheinungen auszulösen (nach 94).

Beim Einatmen von reinem CO können schon sehr wenige Atemzüge zum Tod führen. Bei niedrigen Konzentrationen treten im Initialstadium der Vergiftung mehr oder weniger stark ausgeprägte subjektive Symptome auf: Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Klopfen der Arteria temporalis, Kurzatmigkeit und Brechreiz. Die Vergifteten werden meist von einer starken muskulären Schwäche befallen, was vielen Menschen schon das Leben kostete, da sie es nicht mehr schafften, das Fenster zu öffnen, oder sich in eine CO-freie Umgebung zu retten (293).

Bei größeren CO-Konzentrationen ist eine Wirkung auf das Zentralnervensystem zu beobachten. Es treten psychische Erregungszustände und Verwirrtheit auf. Bei raschem Vergiftungseintritt wird das Finalstadium durch hypoxidotische Krämpfe bestimmt, bei protrahiertem Verlauf kann Cheyne-Stokes'sches Atmen und stärkere Azidose auftreten. Häufig ist im Koma zerebrales Erbrechen zu beobachten. Im EKG finden sich Veränderungen, die wahrscheinlich auf kleine, durch die Anoxämie bedingte Myokardnekrosen zurückzuführen sind. Sie können fast jede EKG-Veränderung hervorrufen, wobei Störungen der ST-Strecke und der T-Welle am häufigsten sind (228).

Als Spätschäden sind Leukenzephalien, Herdepilepsien, Parkinsonismus sowie periphere Lähmungen bekannt. Ihr organisches Korrelat bei Autopsien sind häufig Erweichungsherde und Blutungen, vor allem in der Umgebung des Nucleus lentiformis (270).

Es gibt jedoch auch immer wieder Meldungen über ernste klinische Komplikationen bei COHb-Konzentrationen um die 10%. So berichtete Kachulis (167) von einer 52-jährigen Patientin mit den Beschwerden, wie sie eben für einen COHb-Spiegel von 10-20% beschrieben wurden. Eine COHb-Messung ergab tatsächlich einen Wert von 9%, - dies obwohl die Patientin Nichtraucherin war, jedoch einen äußerst stark rauchenden Mann (3 Schachteln pro Tag) zu Hause hatte. Zwei Jahre später erlitt die Patientin einen epileptischen Grand mal-Anfall mit einem links-temporalen epileptischen Fokus. Der gemessene COHb-Spiegel betrug zu dieser Zeit 13% (Nichtraucherin!). Zwei Wochen später, während des Klinikaufenthaltes war der COHb-Spiegel auf 2% abgesunken, und der Ehemann rauchte nur noch in der Garage. Es traten bei der Patientin bis heute (1981) keine Anfälle

oder andere Beschwerden mehr auf.

Berichte dieser Art sind allerdings selten und können deshalb den Problemkreis des Passivrauchens nur schwer erhellen.

Nur in extremen Ausnahmefällen kann es bei Passivrauchern zu einem relevanten COHb-Anstieg auf 2 bis 3% kommen; z.B. wenn in sehr kleinen, kaum belüfteten Räumen sehr viele Zigaretten abgeraucht werden, besonders wenn zusätzliche CO-Quellen hinzukommen (213).

Um abermals die Frage nach der Existenz einer chronischen CO-Vergiftung aufzuwerfen: Neben der chronischen Hypoxämie wäre eine primäre Eigentoxizität des CO denkbar. Tatsächlich werden auch CO-Wirkungen beobachtet, die sich nicht durch eine reine Hypoxämie erklären lassen. Experimente zeigten, daß bei Anoxämien durch Stickstoffatmung ein erheblicher Blutdruckanstieg auftrat, während eine CO-Vergiftung zum Blutdruckabfall führte. In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, daß dieser Blutdruckabfall durch eine zentrale Regulationsstörung zustande kam. Ebenfalls zentral bedingt erschienen Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel sowie eine Schilddrüsenhypertrophie mit Grundumsatzsteigerung, die durch normale Hypoxämien nicht ausgelöst werden konnten. Derartige Störungen traten auch bei langdauernden Expositionen mit unterschwelligen Dosen auf (258).

Wäre eine Summation von kleinen, an sich ungefährlichen CO-Konzentrationen möglich, die in bestimmten Zellgruppen zu Schädigungen führen, so wäre auch der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Arteriosklerose einfacher zu erklären:

Wald und Mitarbeiter (333, 335) konnten zeigen, daß der COHb-Spiegel bei Rauchern ein besserer Indi-

kator für das Arteriosklerose- und auch Herzinfarktrisiko ist, als die jeweilige Raucheranamnese. In der Altersgruppe der 30-69-jährigen fand man bei den Rauchern mit einem COHb-Spiegel über 5% ein 21fach erhöhtes Risiko für Arteriosklerose, eingeschlossen ischämischer Herzerkrankungen, als bei COHb-Spiegeln unter 3%; und das, auch wenn die Personen mit den niedrigen COHb-Werten ähnliche Rauchgewohnheiten angaben, wie die Personen mit hohen. Diese Analyse von 625 Rauchern zeigte, daß nur die Faktoren Alter, Serumcholesterin und COHb mit den arteriosklerotischen Krankheitsbildern in Bezug gebracht werden konnten. Die Wirkung von Cholesterin und COHb-Wert waren fast unabhängig voneinander und man fand auch sonst keine signifikante Beziehung zwischen Alter, Serumcholesterin und COHb.

In einer bereits erwähnten Untersuchung konnten Wald und Mitarbeiter (335) zeigen, daß die Serumkonzentrationen von Kotinin (dem Abbauprodukt des Nikotins) bei Pfeifenrauchern signifikant höher lagen als bei Zigaretten- und Zigarrenrauchern. Die Zigarrenraucher hatten die relativ geringsten Serum-Kotinin-Konzentrationen. Obwohl daraus zu schließen ist, daß die Pfeifenraucher den höchsten Nikotinspiegel aufweisen, ist zu bemerken, daß sie trotzdem ein weitaus geringeres "Koronarrisiko" haben.

Dieses Phänomen versuchte Wald mit einer weiteren Untersuchung (334) zu erklären. Er untersuchte das COHb bei 11 249 Männern, die er streng nach ihren Rauchgewohnheiten einteilte. Es waren Gruppen von 2613 Zigarettenrauchern, 6641 Nichtrauchern (eingeschlossen Ex-Rauchern), 2005 Zigarren- und Pfeifenrauchern, die noch extra unterteilt wurden, entstanden. 81% der Zigarettenraucher lagen über einem COHb-Spiegel von 2%. Von den Zigarren- und Pfeifenrauchern

lagen nur 35%, von den Nichtrauchern nur 1% über diesem Grenzwert. Pfeifen- und Zigarrenraucher lagen mit ihren COHb-Spiegeln im Durchschnitt näher bei den Nichtrauchern als bei den Zigarettenrauchern, obwohl 5% der Zigarrenraucher die höchsten COHb-Spiegel aufwiesen. Weiterhin bestimmten Wald und Mitarbeiter (334) mit einer relativ einfachen Methode den CO-Gehalt der Alveolarluft und fanden eine hohe Korrelation mit den COHb-Spiegeln (r = 0,97).

Würde man diese Ergebnisse konsequent weiterdenken, so käme man zu dem Schluß, daß bei Rauchern, unabhängig von den Rauchgewohnheiten, der COHb-Spiegel bzw. der CO-Gehalt der Ausatemluft ein relevanter Risikoindikator für arteriosklerotische Erkrankungen ist.

Chyne und Arch (67) konnten Walds Ergebnisse durch ihre eigenen Untersuchungen stützen. Sie studierten 43 männliche Zigarettenraucher, bei denen eine periphere vaskuläre Verschlußkrankheit angiographisch nachgewiesen war und verglichen deren COHb-Spiegel mit dem 25 gesunder Raucher und 25 gesunder Nichtraucher. Die gesunden Probanden entsprachen im Alter, Geschlecht und Gewicht den kranken Rauchern. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Raucher-Gruppen in der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten. Die Raucher mit der peripheren Verschlußkrankheit hatten jedoch signifikant höhere COHb-Spiegel (5,1%) als jene ohne diese Erkrankung (3,4%). Auch hier scheint also der COHb-Spiegel ein empfindlicher Risikoindikator für die Entwicklung einer peripheren Gefäßkrankheit zu sein.

In Los Angeles ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem CO-Gehalt der Luft und der Sterbeziffer für Patienten mit Herzinfarkt nachweisen (69).

Chevalier und Mitarbeiter (62) erhöhten bei jungen männlichen Rauchern und Nichtrauchern den COHb-Wert

auf 5%, was nachweislich die pulmonale Diffusionskapazität in Ruhe verminderte und die $O_2$-Schuld unter Belastung signifikant ansteigen ließ.

Personen über 40 Jahre ohne Anamnese einer koronaren Herzerkrankung zeigten nach Zigarettenrauchen mit einem COHb-Anstieg auf 5,7 - 7,1% verstärkte ST-Depressionen im EKG und das Auftreten von Arrhythmien (184).

Patienten mit Angina pectoris gaben nach Rauchen mit einem COHb-Anstieg von 1,3 auf 2,9% ein typisches Schmerzsyndrom bei Belastung signifikant frühzeitiger an, verbunden mit ausgeprägten ST-Depressionen im EKG (3). Um diese Ergebnisse von der katecholamininduzierten Nikotinwirkung abzugrenzen, fand Aronow (12), daß auch nach dem Rauchen nikotinfreier Zigaretten mit Induktion ähnlicher COHb-Werte eine Angina pectoris bei Belastung eher auftrat.

Was die Atherogenese betrifft, sind CO-Wirkungen auf das Arterienendothel, die Gefäßwand im allgemeinen und akute metabolische Veränderungen von besonderer Bedeutung: Am menschlichen Gefäßmodell in vitro konnte gezeigt werden, daß die Aufnahme von Cholesterin in die Arterienwand aus mit CO angereichertem Blut verstärkt war (272). Dieser Effekt war unabhängig vom COHb-Spiegel und ist wahrscheinlich auf den verminderten arteriellen $O_2$-Verbrauch zurückzuführen.

Der hypoxische Effekt von COHb dürfte in arteriosklerotischen Gefäßen noch viel größer sein, da diese einen größeren $O_2$-Bedarf haben und außerdem exogene freie Fettsäuren verstärkt aufnehmen und oxidieren. Die Experimente von Albers und Biermann unterstützen den Gedanken eines direkten hypoxischen Effektes von CO (1). Sie fanden, daß die Netto-Aufnahme der Lipoproteine niedriger Dichte (low density lipoproteins = LDL) von kultivierten Arterienmuskelzellen bei Hypoxie verstärkt war. Das aufgenommene LDL wurde auch

weniger schnell abgebaut.

Andere Autoren sehen in der Bindung des CO mit dem Cytochrom $P_{450}$ eine Behinderung einer Reihe von Oxidations-Reduktions-Reaktionen, wobei Schritte in der Cholesterin-Biosynthese mit eingeschlossen sind (111). Da nun die hepatische Cholesterinsynthese die Konzentration der Plasma-Lipoproteine reguliert, könnte diese Behinderung einen fördernden Einfluß auf die Atherogenese nehmen. Beim Menschen existiert ein starker "feed-back"-Mechanismus auf die Enzyme der Cholesterin-Biosynthese. Cholesterinreiche Diät veranlaßt eine prompte Unterdrückung der Cholesterinsynthese via Veränderungen im Plasma-Lipoprotein-Cholesterin (240). Dieser Mechanismus, vor allem die Bindung des CO mit dem Cytochrom $P_{450}$, ist in vivo jedoch unwahrscheinlich, da das CO, zumindest wenn es sich um mit dem Leben noch vereinbare Konzentrationen handelt, als COHb vorliegt und so durch die Bindung zwischen CO und Hämoglobin das CO erst gar nicht in die Mitochondrien gelangen kann (94, 68).

Etwa 20% des resorbierten CO wechselt vom intra- zum extravaskulären Raum und wird hauptsächlich an das Myoglobin gebunden; es entsteht das COMb. Wenn nun der $pO_2$ des Gewebes absinkt, wie es z.B. im ischämischen Myokard der Fall ist, wird viel mehr CO zellulär gebunden (25).

An narkotisierten Affen wurde die Triglyzeridsekretion studiert. Sie atmeten Zigarettenrauch oder CO/Luft-Gemisch (via Rauchmaschine), um einen COHb-Spiegel von approximativ 10% zu erreichen. Obwohl Zigarettenrauch und CO den Spiegel der freien Fettsäuren erhöhte (dieses vielleicht über adrenerge Stimulation), stiegen die Triglyzeride nicht an (331).

Eine vermehrte Synthese von Fettsäuren in der Arte-

rienwand durch die hypoxämische Wirkung des COHb scheinen andere Autoren zu widerlegen (157, 260). Es wurde im Gegenteil eine Abnahme der Fettsäuresynthese beobachtet.

CO, in Konzentrationen von 12% COHb, erhöht die Fettsäure-Oxidation in der Leber, in Konzentrationen von 20-40% COHb wird die hepatische Fettsäure-Synthese erniedrigt (329).

Spohr und Mitarbeiter (286) fanden keinen Zusammenhang zwischen COHb-Spiegeln (5,6 $\pm$ 0,5%) und den Parametern Blutdruck, Herzfrequenz, Laktat, Plasma-Dopamin-Beta-Hydroxylase, Cortisol, Blutzucker, freie Fettsäuren.

Bei Zigarettenrauchern konnten Permeabilitätssteigerungen des pulmonalen Alveolarepithels nachgewiesen werden, die auf das CO im Rauch zurückgeführt wurden. Diese funktionellen Störungen ließen sich vor morphologischen Veränderungen nachweisen (165).

Entsprechende Veränderungen waren auch am Gefäßendothel nachweisbar: Akute und chronische CO-Exposition mit COHb-Werten von 11,3 bis 13,6% bewirkte eine erhöhte Kapillarpermeabilität, die durch eine Zunahme des transvaskulären Proteinstroms nachzuweisen war (246, 275).

COHb-Werte von 5%, 10% und 20% erbrachten in einem Simulationsmodell mit Computerauswertung eine signifikante Hypoxie im Bereich der Mediamitte der Aorta thoracalis; auch bei niedrigeren COHb-Werten (317).

Außer den "akuten" Studien wurden Experimente mit chronischer CO-Exposition vorwiegend an Tieren durchgeführt. Die untersuchten Parameter waren die Plasma-Lipide und die Entwicklung der Arteriosklerose.

Ausgehend von den Untersuchungen von Astrup, Kjeldsen und deren Mitarbeiter (15, 18, 193, 19, 337) schien das Kohlenmonoxid ein äußerst wichtiger atherogenetischer

Faktor zu sein; bis vor kurzem wenigstens noch, als Astrup seine Hypothese zurückzog, daß CO zur Endothelzerstörung führt. Im Blindversuch zeigten sich nämlich gleiche lichtmikroskopische Befunde in den Vergleichsgruppen mit und ohne CO-Exposition (26, 158, 20).

Die einzelnen Ergebnisse:

Die Arterien von Kaninchen, die mit Cholesterin gefüttert und mehrere Wochen CO exponiert wurden (bis zu einem Spiegel von 15% COHb), zeigte eine 2,5fach höhere Akkumulation des Cholesterins. Es wurden die unterschiedlichen Effekte kontinuierlicher und intermittierender Exposition von CO untersucht. Man fand eine 5fach höhere Cholesterinakkumulation in der Aortenwand der Kaninchen als Ergebnis einer Exposition von 4 h/Tag verglichen mit einer von 24 h/Tag. Diese intermittierende Exposition, welcher sich auch der Zigarettenraucher unterzieht, verstärkte also die experimentelle Arteriosklerose.

Auch unter Hypoxie war die Cholesterinakkumulation in Intimazellen mehrfach gesteigert und die Lipidsynthese vermindert (Hemmung der Lipoprotein-Lipase).

Ebenfalls mehrwöchige Expositionen gegenüber mäßig hohen CO-Konzentrationen (bis zu 16-18% COHb) bewirkte bei diesen cholesteringefütterten Kaninchen (hypoxieinduzierte) Veränderungen der Arterienwand, die von denen bei Arteriosklerose nicht zu unterscheiden waren. Alleinige CO-Exposition ohne Cholesterinfütterung führte zu Endothelhypertrophie und -proliferation mit Auflockerung der subintimalen Strukturen.

Vor kurzem jedoch berichtete Astrup (20), daß die oben beschriebene Verstärkung der Cholesterin-Akkumulation in der Aortenwand nicht mehr zu finden war, wenn die Serum-Cholesterin-Konzentration durch individuelle Fütterung der Tiere gleich und einigermaßen

konstant gehalten wurden (20).

Ebenso wurde von Hugod und Astrup (158) berichtet, daß nach CO Exposition von nicht cholesterinreich gefütterten (normocholesterinämischen) Kaninchen (ab 200 ppm CO, mehrere Wochen lang) kein histotoxischer Effekt an den intimalen und subintimalen Strukturen der Koronarien und der Aorta nachzuweisen war (lichtmikroskopische Blindauswertung).

Weitere Tierstudien:

Langzeituntersuchungen über 3 Monate bis 2 Jahre an Mäusen und Ratten, die an 5 Tagen pro Woche 50 ppm CO exponiert wurden, ergaben auch keine signifikanten Veränderungen bezüglich Mortalität, Calizifizierung der Aorta u.a. (294).

Auch Dontenwill und Mitarbeiter (82) konnten bei Goldhamstern keine Gefäßveränderungen feststellen, die morphologisch der menschlichen Arteriosklerose gleichen.

24 Kaninchen erhielten mit 2% Cholesterin angereichertes Futter. 12 davon wurden über 10 Wochen für 4 h/Tag täglich CO exponiert, wobei am Ende jeder Exposition etwa 20% COHb erreicht wurden. Bei der CO-Gruppe war die Koronaratherosklerose signifikant ausgeprägter, und die Plasmalipoproteine zeigten signifikant mehr Cholesterin in der Dichtefraktion $d < 1{,}006$ (Lipoproteine niedriger bis sehr niedriger Dichte) als bei einer nicht exponierten Kontrollgruppe (74).

Aronow (12) beobachtete bei Tauben schon bei einer CO-Konzentration von 100 ppm eine Beeinflussung der Zytochromkette. Weitere Versuche an Tauben mit einem Endwert von 10% COHb bei 150 ppm CO über 6 h/Tag und induzierter Hypercholesterinämie ergaben nach einem Versuchsverlauf von 52 Wochen eine vermehrte Koronaratherosklerose (6).

Wichtige Untersuchungen wurden in letzter Zeit an Hunden durchgeführt:

Aronow und Mitarbeiter (13) erzeugten beim Hund einen COHb-Spiegel von 6,48%. Es waren 100 ppm CO über 2 h in Narkose (!) zugeführt worden. Es ergab sich eine signifikante Senkung der Herzventrikel-Flimmerschwelle ($p < 0{,}005$).

Andere Autoren (82) erzeugten durch kurzfristige CO-Gaben von 5000 ppm einen COHb-Spiegel von 4,9-17%. Sie berichten von einem signifikanten Anstieg der ST-Hebung im EKG nach Koronarligatur. Diese Ergebnisse waren direkt abhängig vom COHb-Wert.

Auch eine Zunahme sklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere am Herzen, konnten Auerbach und Mitarbeiter (21) nach Berauchen an Hunden feststellen. Welche Rolle dabei dem CO zukam, ist nicht geklärt.

Macaca-Irus-Affen, die für 2 Wochen 250 ppm CO exponiert wurden und Werte von 20,6% COHb erreichten, wiesen deutliche ultrastrukturelle Veränderungen der Koronarien auf: subendotheliales Ödem, Lückenbildung ("gaps"), Infiltration des Subendothels mit monozytenartigen Zellen, von denen viele Fettropfen enthielten (325).

Untersuchungen am Miniaturschwein von der Münchner Arbeitsgruppe um Marshall, Hess und Mitarbeiter:

Im Rahmen von Untersuchungen über hämorheologische und gefäßwandschädigende Wirkungen niedriger Kohlenmonoxidkonzentrationen wurden Miniaturschweine u.a. CO-Luft-Gemischen mit 160, 185 und 420 ppm für 4 h/Tag ausgesetzt und mit entsprechenden Scheinexpositionen verglichen (247, 211, 207). Die Tiere wurden entweder in einer Inhalationskammer exponiert, oder die Inhalate wurden über eine Maske zugeführt. Während lichtmikroskopisch die Arterienwand nach den obigen Ex-

positionen unverändert erschien, erbrachten rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen Adhäsionen von formveränderten Thrombozyten auf dem Arterienendothel, vereinzelt bereits nach einmaliger 4-stündiger Exposition gegen 160 oder 185 ppm CO. Bei 420 ppm CO konnten nach 4 x 4-stündiger Exposition gemischte Mikroparietalthromben auf dem Arterienendothel gefunden werden. Nach vorläufigen transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen müssen die Thrombozytenadhäsionen und auch Adhäsionen mononukleärer Elemente intraendothelialen Schädigungsherden zugeordnet werden (207).

Diese Untersuchungen zeigten, daß beim Schwein bereits niedrige CO-Konzentrationen im akuten Experiment zu faßbaren morphologischen Veränderungen führen können (207, 211, 247).

Völlig gleichartige morphologische Veränderungen fanden Marshall und Mitarbeiter nach entsprechenden Expositionen gegen Zigarettenhauptstromrauch, vereinzelt bereits wiederum nach 1 x 4-stündiger Exposition (207, 247). Die COHb-Werte erreichten dabei etwa 5%; bei Exposition gegen 160 ppm CO lagen sie gegen Versuchsende bei 9%, bei 185 ppm CO bei 9,6% und bei 420 ppm CO bei 30%. Bei Zigarettenrauchversuchen fanden sich nach Blindauswertungen gegenüber den Raumluftversuchen vermehrt Endothelveränderungen und Fibrinauflagerungen, sowie thrombozytenähnliche, allerdings wesentlich größere Zellen auf dem Endothel, die als mononukleäre Elemente gedeutet werden müssen. Bei CO- und Zigarettenrauchexponierten Tieren fanden sich transmissionselektronenmikroskopisch deutlich vermehrt mononukleäre Zellen und eine Vakuolisierung des Zytoplasmas der Endothelzellen, sowie einzelne osmiophile Schrumpfnekrosen (247). Wurden die Minischweine unter sonst völlig gleichwertigen Versuchsmanipulationen Druckluft exponiert, kam es zu

keinerlei signifikanten humoralen oder morphologischen Veränderungen.

Über die humoralen Veränderungen, den Einfluß des CO auf Thrombozytenfunktion, Hämatokrit und Viskosität bei diesen Experimenten und Einwirkungen auf Lipoproteine, wird in den entsprechenden Kapiteln (s.u.) noch eingehend berichtet.

Da auch die anderen Risikofaktoren I. Ordnung, Hypercholesterinämie und Hypertonie, initial immer zu Adhäsionen von Thrombozyten auf dem Arterienendothel führten (209), können die oben beschriebenen Prozesse als ganz frühe Mechanismen in der formalen Pathogenese der obliterierenden Arteriopathien gedeutet werden.

Die einzelnen Studien zeigen, so unsicher und widersprüchlich sie im einzelnen scheinen mögen, daß dem Kohlenmonoxid eine schädigende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System zukommt; und das bei Konzentrationen, wie sie unter besonders ungünstigen Bedingungen schon in unserer Umwelt und ganz besonders beim Zigarettenraucher vorkommen.

Kohlenmonoxid reduziert die Menge des Sauerstoffs, die für das Herz zur Verfügung stehen sollte, wenn dessen Arbeit durch die Absorption des Nikotins vergrößert wird. Beides, CO und Nikotin, auf verschiedenen Wegen oder in einem Zusammenwirken, dürfte die Thrombenbildung beschleunigen und so die Entwicklung der Arteriosklerose. Die bei Zigarettenrauchern auftretenden CO-Belastungen können offenbar in ganz kurzer Zeit zu morphologischen Gefäßwandschäden führen, die möglicherweise früheste Veränderungen in der Atherogenese darstellen (209, 207, 214).

Von einigen Ergebnissen (Aronow et al., s.o.) abgesehen, muß die Frage, ob das Kohlenmonoxid durch die relative Hypoxämie (Bildung von COHb) eine hypoxische Schädigung der Gefäßwand bewirkt, ob das CO bzw. COHb

eine direkte toxische Wirkung besitzt, oder ob es über Veränderungen der Blutbestandteile (Thrombozyten) und deren möglicherweise gestörten Interaktion mit der Gefäßwand und Veränderung der Blutrheologie wirkt, als noch offen bezeichnet werden. Weitere Untersuchungen, vor allem unter hypoxischen Bedingungen wären nötig.

Da das Kohlenmonoxid an vielen industriellen Prozessen beteiligt ist bzw. dabei gebildet wird, findet man es als eines der häufigsten Gifte am Arbeitsplatz, im Haushalt (Arbeitsplatz der Hausfrau) und in der Umwelt (Straßenverkehr). Außer bei der Kraftstoffverbrennung in den Fahrzeugmotoren im Straßenverkehr (s.o.) fällt es vorwiegend in Heizanlagen, Koksöfen, Eisenhütten, Gießereien, Gaswerken, Generatorenanlagen, Garagenbetrieben, u.a. an. Unter diesem Gesichtspunkt kommt dem CO auch eine arbeitsmedizinische Bedeutung zu, und die Einwirkung von CO ist eine anerkannte Berufskrankheit. Aus oben aufgeführten Untersuchungen kann gefolgert werden, daß bereits CO-Belastungen mit einem COHb-Anstieg zwischen 3 und 10% funktionelle Schäden am Herzkreislaufsystem bewirken können. Bei COHb-Werten von 9 bis 15% können offenbar nach kurzer Zeit auch morphologische Schäden auftreten (213). Bei neueren Untersuchungen konnte bei einem nichtrauchenden Garagenarbeiter eine COHb-Konzentration von 26% nachgewiesen werden. In zufällig ausgewählten kleineren Garagen betrugen die COHb-Werte bis maximal 21% (zit. in 213).

Diese und obige Ergebnisse müssen bei der Festsetzung von MAK- und MIK-Wert beachtet werden, da dadurch Schädigungen des Herzkreislaufsystems bereits im arbeitsfähigen Alter möglicherweise präventiv verhindert werden könnten. Zuletzt können sogar Hausfrauen durch technisch unvollkommene Gasverbrennungsöfen einer

erheblichen CO-Belastung ausgesetzt sein. Die CO-Vergiftung ist eine der häufigsten Vergiftungen im Haushalt.

Das Rauchen am Arbeitsplatz ist ein weiterer Problempunkt, der arbeitsmedizinisch von Belang ist und bis zum Problem des Passivrauchens reicht. Bis jetzt konnte einerseits kein Beweis dafür erbracht werden, daß durch Passivrauchen Schäden am Herzkreislaufsystem auftreten können - abgesehen von kardial vorgeschädigten Personen - , andererseits ist noch nicht klar, ob die Summation von Zigarettenrauch und Arbeitsplatz- oder Umweltkonzentration von CO einen relevanten schädigenden Effekt hervorrufen kann. Interessanterweise konnten bei Tunnel- und Garagenarbeiten bei den Nichtrauchern mitunter höhere COHb-Spiegel gefunden werden als bei den Rauchern (zit. nach 213).

### 2.2.4. Zigarettenrauch (allgemein)

In diesem Kapitel sollten einige wichtige Ergebnisse aus Rauchversuchen aufgeführt werden, die dem Nikotin oder Kohlenmonoxid, gemäß den einzelnen Versuchsplanungen, nicht zugeordnet werden können.

An dieser Stelle sei nochmals auf die individuell unterschiedlichen Rauchtechniken eingegangen.

Herning und Mitarbeiter (139) untersuchten 24-jährige Raucher. Am Morgen dreier Versuchstage wurde ihnen nach 8- bis 10-stündiger Abstinenz jeweils eine Zigarette mit unterschiedlichem Nikotingehalt von 0,4 mg, 1,2 mg und 2,5 mg angeboten. Zahl und Dauer der Züge, sowie der Abstand zwischen den einzelnen Zügen waren bei allen Zigarettentypen gleich. Es zeigte sich, daß die gewohnheitsmäßigen Raucher während

des ganzen Rauchvorgangs aus der nikotinarmen Zigarette weitaus tiefere Züge nahmen, als aus der Zigarette mit mittlerem und hohem Nikotingehalt. Es erscheint deshalb nicht sehr sinnvoll, einem Raucher den Übergang zu einer nikotinarmen Zigarette zu empfehlen, wenn er an dieser kräftiger zieht und damit genauso viel Nikotin und sogar noch mehr andere Schadstoffe wie etwa CO aufnimmt.

Koslowski und Mitarbeiter (185) führten mittels Rauchmaschine Untersuchungen an den vier meistverkauften Filterzigaretten der USA durch. Dabei zeigte sich, daß der Teergehalt der letzten Züge doppelt so hoch ist wie derjenige der ersten Züge. Wenn deshalb der Kondensatgehalt pro Zug angegeben wird, wird die Schadstoffaufnahme bei einer höheren Zahl von Zügen unterschätzt, bei einer geringeren Zahl überschätzt. Die Versuche zeigen, daß eine Zigarette mit niedrigem Schadstoff-Index ohne weiteres mit einer Marke mit hohem Schadstoff-Index vergleichbar wird, wenn nur mehr Züge genommen werden. Unter diesem Aspekt erscheint der Schadstoff-Index sehr problematisch, um nicht zu sagen fast nutzlos.

Untersuchungen von Rieben (259) zeigten die individuellen Rauchtechniken von Zigarettenrauchern auf:

| | |
|---|---|
| Zugvolumina: | Die Einzelwerte lagen zwischen 14,2 und 41,0 ml; der Mittelwert bei 28,7 ml. |
| Zugzahl je Zigarette: | Einzelwerte zwischen 7 und 13, Mittelwert 9,9 Züge/Zigarette. |
| Inhalationstiefe: | Im Mittel fand sich eine Inhalationstiefe von 1258 ml, was 27,9% der Vitalkapazität entspricht. Die Einzelwerte lagen zwischen 10,7 und 45,4%. |
| Inhalationsdauer: | Die Einzelwerte lagen zwischen 2,4 und 5,6 s, der Mittelwert bei 3,9 s. |

Außerdem fand Rieben, daß die alveoläre Durchblutung, gemessen mit der $N_2O$-Methode (Lachgasmethode), 15-25 Minuten nach dem Rauchen um 21,6% gegenüber dem Wert vor dem Rauchen abnahm (10 Probanden). Er beobachtete keine signifikanten Änderungen im Blutgasverhalten vor und nach dem Rauchen.

Gemäß einer neuen Untersuchung im Rahmen der Framingham-Studie (60) kann die Frage, ob denn die Filterzigarette "gesünder" sei als die filterlose, verneint werden. Die Raucher von Filterzigaretten mögen zwar eine geringere Krebssterblichkeit aufweisen als die "filterlosen" Raucher (355), in Bezug auf ihr koronares Risiko unterscheiden sie sich nicht voneinander.

Eine Aktivierung des Gerinnungssystems durch Zigarettenrauchen wird von verschiedenen Autoren übereinstimmend beschrieben (s.u.). Die Ergebnisse zur Fibrinolyse sind widersprechend. Harenberg und Mitarbeiter (130) fanden bei insgesamt 21 Probanden unmittelbar nach dem Rauchen von 2 Zigaretten eine stärkere (statistisch jedoch nicht signifikante) Aktivierung der Fibrinolyse als nach Scheinrauchen, bei dem sich nur die diurnale Rhythmik der fibrinolytischen Aktivität bemerkbar machte. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß im Akutversuch die fibrinolytische Aktivität beim Menschen durch das Rauchen nicht maßgeblich beeinflußt wird.

Bei einer groß angelegten Studie konnten bei Zigarettenrauchern - wobei auch Minimalraucher berücksichtigt wurden - signifikant um 9% erhöhte Fibrinogenspiegel und eine entsprechend um 8% verminderte fibrinolytische Aktivität nachgewiesen werden (219).

Engelberg (87) fand schon 1965, daß bei 34 von

60 Gewohnheitsrauchern die in-vitro-Thrombusbildungszeit des Blutes (gemessen mit einer "Chandler rotating loop", rotierende Plastikschlinge) nach dem Rauchen von 2 Zigaretten deutlich erniedrigt war. Bei 23 Personen veränderte sie sich nicht und bei dreien erhöhte sie sich.

Veränderungen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse wurde mit dem Auftreten ischämischer Herzerkrankungen in Verbindung gebracht.

Der "Stypven-coagulation-time"-Test zeigte eine Verkürzung der Plasma-Gerinnungszeit bei ischämischen Herzerkrankungen (205, 39). Dieser Test erwies sich als besonders sensibel und zeigte einen starken Trend zu einer kürzeren Gerinnungszeit bei den starken Rauchern (253, 43).

Boss, Chmiel et al. (49) fanden bei sonst gesunden, starken Rauchern eine gegenüber Normalprobanden erhöhte Aggregationsneigung der Erythrozyten.

Bender und Brisse (36) ermittelten an jungen männlichen Studenten, daß eine ergometrische Belastung im Anschluß an das Rauchen von 2 Zigaretten gegenüber der alleinigen Belastung lediglich eine Zunahme des ACTH- und des Cortisol-Spiegels brachte. Herzfrequenz, Blutdruck und DBH-Aktivität unterschieden sich hier nicht. Weiterhin ergab sich an 20 gesunden Sportstudenten, daß das Rauchen einer Zigarette vor einer ergometrischen Belastung lediglich das Atemminutenvolumen gegenüber der alleinigen Belastung veränderte, während keine Unterschiede in der Pulsfrequenz, $VO_2$, $pO_2$, Atemäquivalent und Blutdruck zu verzeichnen war. In einer Gruppe von Patienten (11 Kontrollen und 12 mit Angina pectoris) bewirkte Rauchen einen Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks, sowie der Plasmaspiegel von DBH, Cortisol und ACTH. Die Veränderungen des Blutdrucks waren, in Abhängigkeit vom Nikotinge-

halt, verschieden stark ausgeprägt. Die nach dem Zigarettenrauchen geprüften obigen Parameter konnten durch eine verhältnismäßig geringe Belastung mit 50 W in allen Fällen signifikant gesteigert werden.

Bei 15 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern wurde mit Hilfe einer Langzeitregistrierung der Einfluß des Rauchens von Zigaretten mit 0,3 bzw. 0,7 mg Nikotin im Rauch auf die Herzfrequenz und die sympathiko-adrenerge Reaktion geprüft. Die genannten Größen veränderten sich zwar signifikant, jedoch nicht abhängig von der Zigarettensorte (36).

Strauer (288) analysierte an 9 Patienten mit koronarer Herzkrankheit Druck- und Pumpgrößen, Koronardurchblutung und Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels vor und nach Rauchen einer Zigarette (0,8 mg Nikotin, 13 mg Kondensat). Es zeigte sich, daß die akute Herzwirkung von Zigarettenrauchen durch eine ventrikuläre Kontraktilitätssteigerung mit Zunahme der Koronardurchblutung und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs gekennzeichnet ist. Die Veränderungen der koronaren Hämodynamik werden als Folge des erhöhten myokardialen Energiebedarfs über eine Steigerung der Ventrikelfunktion und -kontraktilität hervorgerufen. Die pharmakologisch erschließbare Koronarreserve wird bei den Patienten durch das Rauchen nur unwesentlich verändert.

Schievelbein (303) ließ 19 gesunde männliche Raucher in 14-tägigen Abständen je eine von fünf verschiedenen Zigarettensorten rauchen und bestimmte anschließend eine Serie physikalischer und biochemischer Parameter in den Erythrozyten. Im Vergleich zu den Werten von 10 gesunden männlichen Nichtrauchern ließ sich in der Tendenz erkennen, daß die Konzentrationen der energieliefernden und der der Sauerstoffgabe dienenden Metaboliten im Mittel ebenso wie die Enzyme

des aeroben Glukosestoffwechsels erhöht sind. Die Glykolyse blieb unverändert. Differenzen, bedingt durch unterschiedliche Nikotin- und Kondensatgehalte, ließen sich nicht ableiten.

Einige Autoren (113, 176, 56, 172) berichten über erhöhte Cholesterin-Werte bei Rauchern.

Hier seien noch weitere Blutparameter aufgezählt, die bei Rauchern erhöht gefunden wurden: Erythrozytenzahl, Hämatokrit, mittleres Erythrozytenvolumen, mittleres Zellhämoglobin, Leukozytenzahl (137). Wenn man sich die Wirkung des Kohlenmonoxids auf den $O_2$-Transport im Körper (s.o.) vor Augen hält, so erscheinen diese Veränderungen bei den Rauchern (von der erhöhten Leukozytenzahl abgesehen) äußerst plausibel.

Sarin und Mitarbeiter (271) fanden bei 10 Probanden, die zwischen zwei Messungen geraucht hatten, ein Absinken der Blutstromgeschwindigkeit nach dem Rauchen um etwa 40% in der Systole und um etwa 60% während der Diastole.

Über die Tierversuche mit Zigarettenrauch an Miniaturschweinen von der Münchner Gruppe um Marshall wurde im Kohlenmonoxidkapitel dieser Arbeit (s.o.) bereits berichtet. An dieser Stelle sollen die Ergebnisse des Fibrinogenanstiegs erwähnt werden. Unter Zigarettenhauptstromrauchinhalation beim Miniaturschwein wurde ein Fibrinogenanstieg um 16% gemessen (211). Trotz eines Signifikanzniveaus von nur 10% ergeben sich Beziehungen zu oben beschriebenen Ergebnissen bei Rauchern (219).

Die Einwirkung des Zigarettenrauchs auf Blutrheologie, Thrombozytenfunktion, Hämatokrit und Lipoproteine wird an anderer Stelle (s.u. Gliederungspunkt 2.2.5.) beschrieben.

## 2.2.5. Die Auswirkungen von Zigarettenrauchen

### 2.2.5.1. Die Auswirkungen von Zigarettenrauchen auf die Thrombozytenfunktion

Mit Hilfe der von Chandler (61) entwickelten Vorrichtung einer rotierenden Plastikschlinge ist es möglich, einen Thrombus mit einem Thrombozytenkopf in vitro zu erzeugen. Engelberg (87) benützte diese Methode, um die sogenannte "in vitro thrombus formation time" nach dem Rauchen von zwei Zigaretten zu bestimmen. Diese Thrombus-Formationszeit war signifikant erniedrigt nach dem Rauchen. Wurde Adrenalin in vivo wie in vitro verabreicht, so war die Thrombus-Formationszeit ebenso erniedrigt, was auf eine Beziehung zwischen Adrenalin-Freisetzung via Nikotin und einem sog. "hyperthrombotischen Zustand" hinweist. Ein Zusammenhang zwischen der Freisetzung freier Fettsäuren und diesem hyperthrombotischen Zustand des Blutes in vitro konnte nicht nachgewiesen werden. Diesen durch Rauchen akut hervorgerufenen hyperthrombotischen Zustand versuchten Mustard und Murphy (236) anhand der Thrombozytenüberlebenszeit nachzuweisen; diese war nach Rauchen signifikant verkürzt, was mehrere Gründe haben könnte:

1) Rauchen greift den Thrombozyten direkt an
2) Rauchen beschleunigt die Gerinnung und der Thrombozyt ist sekundär daran beteiligt
3) Rauchen verändert die Gefäßwand, und die Veränderungen am Thrombozyten und der Gerinnung wären sekundärer Natur.

Da der Thrombozyt eine wichtige, wenn nicht sogar die entscheidende Rolle bei der Auslösung einer Angiopathie spielt, wurde seine Funktion im Zusammenhang mit Zigarettenrauchen untersucht.

Werle und Schievelbein (345) untersuchten die Auswirkungen von Nikotin auf die Plättchenaggregation in vitro. Nikotin induzierte eine Plättchenaggregation; es waren allerdings sehr hohe Mengen von Nikotin nötig. Bei gleichzeitigem Zusatz von Nikotin und ADP war die aggregationsauslösende Wirkung der einen Substanz durch die andere verstärkt. Die Frage, ob Nikotin die Plättchenaggregation durch Freisetzung von ADP auslöst, mußte verneint werden, da nach Nikotinzusatz kein ATP gemessen werden konnte (345, 112).

Andere Untersucher konnten bei Rauchern eine größere Bereitschaft zur Plättchenaggregation feststellen als bei Nichtrauchern (132, 112). Dieser Forschergruppe um Glynn und Mustard (112) gelang es jedoch nicht, einen akuten Effekt nach Rauchen von 3 Zigaretten nachzuweisen. Sie glaubten daher, daß der Langzeiteffekt wichtiger sei als ein akuter.

Hawkins (132) konnte eine gesteigerte ADP-induzierte Thrombozytenaggregation unmittelbar nach dem Rauchen einer einzigen Zigarette feststellen. Diese veränderte Reaktion des Thrombozyten war nach 15 Minuten bei leichten Rauchern überhaupt nicht mehr, bei starken Rauchern nur zum Teil nicht mehr nachweisbar.

Levine (199) machte vergleichende Untersuchungen mit einer nikotinfreien Zigarette, die Aronow (24, 8) erstmals verwendete. Nach dem Rauchen dieser nikotinfreien Zigarette konnte keine gesteigerte Plättchenaggregation festgestellt werden, wohl aber nach der normalen Tabakzigarette. Dieses Ergebnis weist stark auf eine Nikotinwirkung hin und könnte über die durch

Nikotin induzierbare Katecholaminausschüttung erklärt werden, da ja Adrenalin ein aggregationsfördernder Faktor ist.

Wenn bisher von gesteigerter Thrombozytenaggregation die Rede war, so handelte es sich immer um eine Reaktion des Thrombozyten auf einen standardisierten Aggregations-Stimulus, meist ADP.

Spohr und Mitarbeiter (285) ließen sechs gesunde Gewohnheitsraucher jeweils zwei nikotinreiche und zwei nikotinarme Zigaretten inhalieren und den Rauchvorgang simulieren. Sie berichteten von Ergebnissen, die zeigen sollen, daß die Plättchenfunktion dosisabhängig vom Nikotin beeinflußt wird. Abhängigkeiten von den COHb-Spiegeln waren nicht erkennbar.

Die gleiche Forschergruppe (336) fand, daß unter dem Einfluß des Rauchens von 11 Zigaretten im Tagesverlauf von 9 bis 14 Uhr die sonst zu beobachtende diurnale Rhythmik der Plättchenfunktion, gemessen mit Hilfe der ADP-induzierten Aggregation, aufgehoben ist, so daß es nicht mehr zu der Verringerung der Plättchenaggregation um die Tagesmitte kommt. Um die Mittagsstunden haben akute Myokardinfarkte und apoplektische Insulte eine geringere Inzidenz.

Neben der Aggregation ist auch die Adhäsion von Thrombozyten ein wichtiger Faktor, der die Thrombozytenfunktion bestimmt:

Murchison und Fyfe (234) fanden nach Rauchen von zwei Zigaretten, verglichen mit Scheinrauchen, neben einer erhöhten Thrombozytenzahl auch eine erhöhte Thrombozytenadhäsivität an Fremdoberflächen. Ebenso fanden sie einen signifikanten Anstieg des Blutzuckers und der nichtveresterten Fettsäuren. Auffallend war die positive Korrelation zwischen der Erhöhung der nichtveresterten Fettsäuren und der verstärkten Thrombozytenadhäsion. Die Änderungen der Blutzuckerwerte

waren negativ korreliert mit den Änderungen der Thrombozytenadhäsion.

Andere Forscher (41) exponierten 7 Ratten einer Atmosphäre mit 400 ppm Kohlenmonoxid für 6-14 Stunden und bestimmten anschließend die Thrombozytenretention an Glasoberflächen. Man fand eine signifikant erhöhte Plättchenretention nach der Exposition.

Der Kohlenmonoxid- und Nikotinwirkung auf die Plättchenfunktion ist auch die Münchner Arbeitsgruppe um Marshall (206, 207, 211, 209, 214, 51) nachgegangen:

Man fand bei Untersuchungen am Hanford-Miniaturschwein eine Zunahme der Plättchenaggregation nach einer i.v.-Injektion von durchschnittlich 0,5 mg/kg Nikotin, was etwa der Nikotinmenge entspricht, die ein starker Raucher pro Tag zu sich nimmt. Ebenfalls eine signifikante Zunahme der Thrombozytenaggregation wurde nach Inhalation von Luftgemischen mit 200 ppm und 500 ppm CO beobachtet. Die Inhalation von Zigarettenrauch verursachte keine Änderung der Plättchenaggregation, jedoch eine verstärkte Plättchenadhäsion, gemessen im Fasertest.

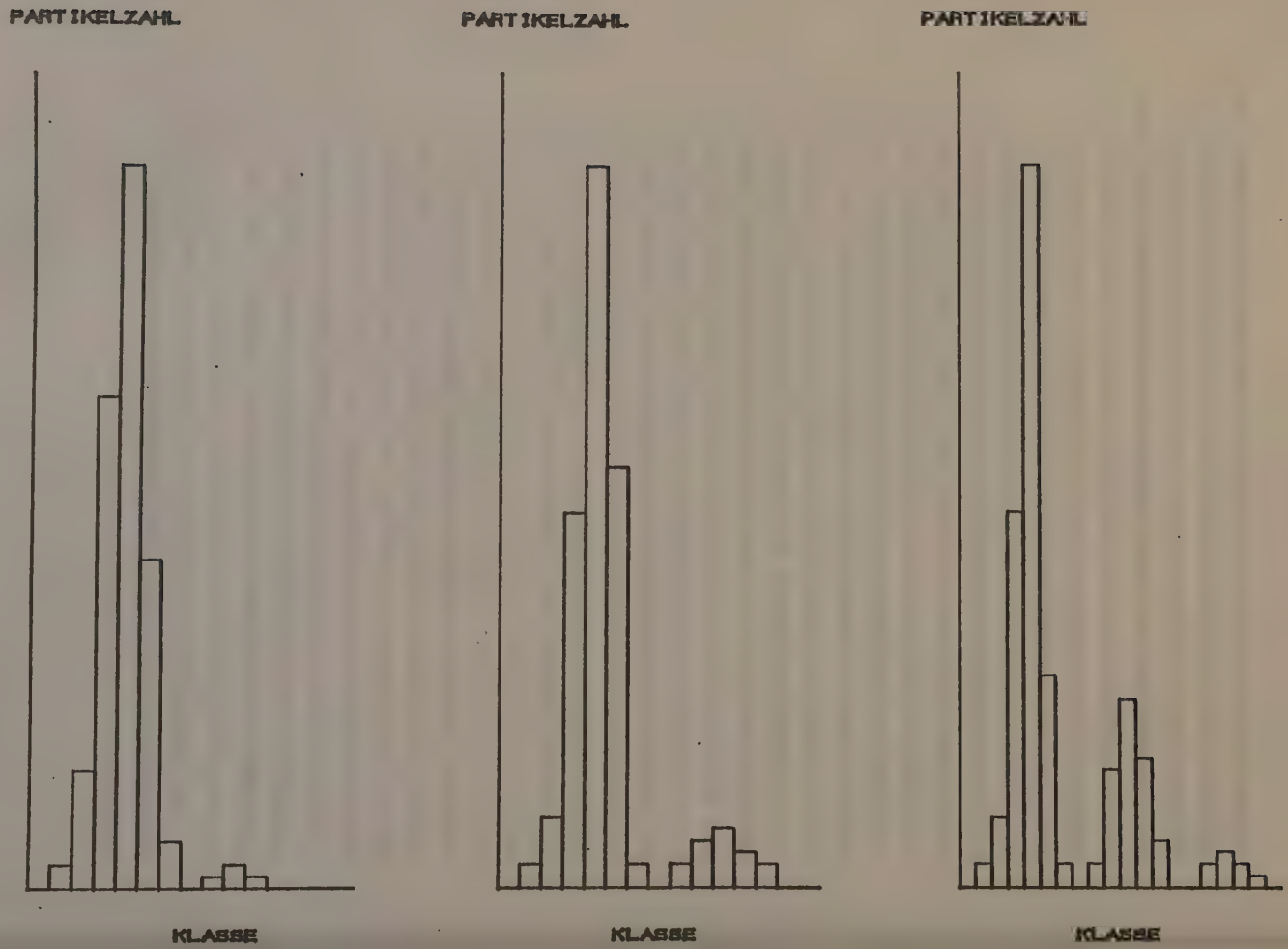
### 2.2.5.2. Die Auswirkungen von Zigarettenrauch auf die Blutviskosität

Bereits im Jahre 1962 berichtete Dintenfass (77) von Messungen, bei denen festgestellt wurde, daß beim frischen Herzinfarkt die Viskosität des Blutes stark erhöht ist. Seit dieser Zeit haben zahlreiche Autoren Beiträge zu diesem Thema geliefert, von denen die einen (262, 34) behaupten, die Blutviskosität sei nach einem Herzinfarkt praktisch nicht erhöht, während

andere (197, 194, 55) eine signifikante Viskositätserhöhung festgestellt haben. Betrachtet man die epidemiologischen Zusammenhänge zwischen Rauchen und Herzinfarkt und die oben angeführten Zusammenhänge zwischen Hämorheologie und Entstehung der Arteriosklerose, so wird die Frage aufgeworfen, ob Rauchen die Blutviskosität erhöht. Chmiel (64) fand bei 30 Rauchern unmittelbar nach dem Rauchen eine signifikante Erhöhung der Blutviskosität im Bereich niedriger Schergeschwindigkeiten. Nach 24-stündiger Abstinenz war die Blutviskosität deutlich erniedrigt. Als Ursache für den Viskositätsanstieg nahm man eine erhöhte Aggregationsneigung der Erythrozyten an. In einer weiteren Arbeit fand Chmiel (65) eine erheblich höhere Blutviskosität (im Bereich niedriger Schergeschwindigkeiten) bei starken Zigarettenrauchern (mehr als 20 Zigaretten/Tag) als bei Nichtrauchern. Weiterhin wurde im sog. "Coulter-Counter" beim Raucherblut ein vergrößertes Erythrozytenvolumen bestimmt. Ein Unterschied bei den Plasmaviskositäten konnte nicht festgestellt werden (Abb. 9).

Untersuchungen von Leonhard und Mitarbeiter (198) an 25 männlichen und weiblichen Rauchern im Alter von 20 bis 48 Jahren ergaben im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von 30 Männern und Frauen (Alter 21-60 Jahre) eine signifikante Erhöhung des Fibrinogenspiegels, der Plasmaviskosität, der scheinbaren Vollblutviskosität sowie des Hämatokrits und des mittleren Erythrozyten-Volumens. Bei den untersuchten Personen waren vorher ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie ausgeschlossen worden.

In Ergänzung dieser Befunde berichteten Grigoleit und Mitarbeiter (121) über eine Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit bei 8 männlichen Rauchern


PARTIKELZAHL
KLASSE
PARTIKELZAHL
KLASSE
PARTIKELZAHL
KLASSE

(18-57 Jahre) gegenüber 7 männlichen Nichtrauchern (22-43 Jahre); bei den untersuchten weiblichen Personen hingegen bestand kein signifikanter Unterschied.

Lowe und Mitarbeiter (203) fanden erhöhte Blutviskositätswerte (auch nach Korrektur auf einen Standardhämatokrit) sowie erhöhte Fibrinogen- und Hämatokritwerte an 90 männlichen Rauchern im Alter von 16 bis 80 Jahren. Nach "akutem" Rauchen von 3 Zigaretten fanden sich keine Veränderungen der Blutviskosität, jedoch im Gegensatz zu den Untersuchungen von Ehrly (85) eine deutliche Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit. Die Arbeitsgruppe um Ehrly (85) fand nach dem Rauchen einer Zigarette keine Verschlechterung der Fließeigenschaften des Blutes.

Boss (49) fand ausgehend von der gefundenen Erhöhung der Blutviskosität bei Herzinfarktpatienten wie auch bei Personen mit Infarkt-Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie), eine erhöhte Aggregationsneigung der Erythrozyten bei Rauchern, was der Viskositätserhöhung entsprechen würde. Dieselbe erhöhte Aggregationsneigung fand Boss auch bei Herzinfarktpatienten (Abb. 10).

Ebenso fand Schneider (315) eine Erhöhung der Blutviskosität nach Rauchen von nur einer Zigarette. Dies war bei Männern ausgeprägter als bei Frauen. Auch war die Zunahme der Viskosität nach dem Rauchen bei männlichen Patienten mit obliterierender Angiopathie signifikant stärker als bei gesunden männlichen Vergleichspersonen. Die Dauer der Rauchgewohnheit und die Zahl der täglich gerauchten Zigaretten war ohne meßbaren Einfluß auf die durchschnittliche Viskosität.

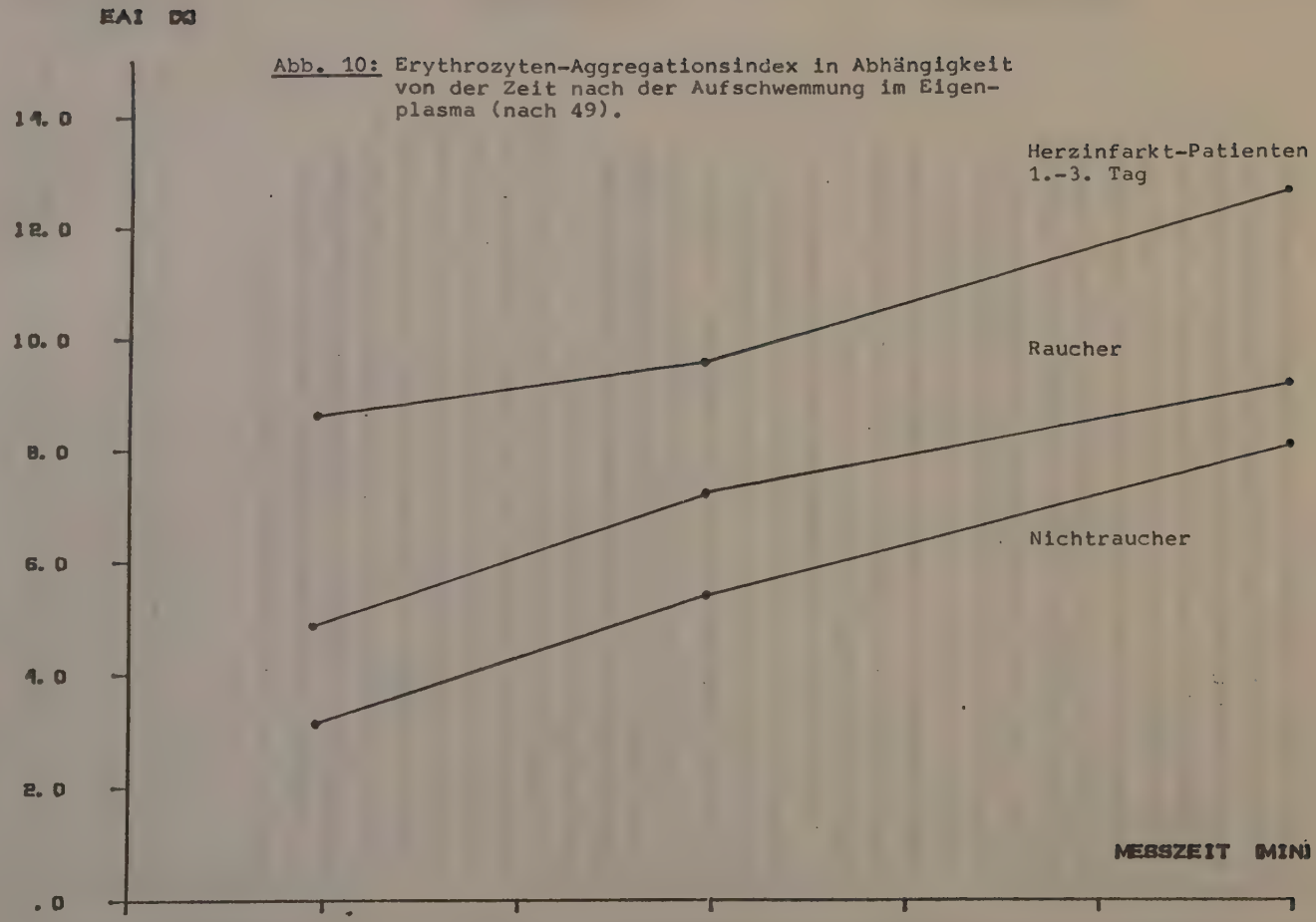



Abb. 10: Erythrozyten-Aggregationsindex in Abhängigkeit von der Zeit nach der Aufschwemmung im Eigenplasma (nach 49).

Der Frage, ob das Kohlenmonoxid, genauso wie das Kohlendioxid (54, 342), fähig ist, die Blutviskosität zu erhöhen, sind Solvsteen und Kristjansen (284) nachgegangen. Obwohl sie die Blutproben mit weitaus höheren CO-Spannungen äquilibrierten, als sie im Blut von Rauchern vorkommen, konnten sie keine Erhöhung der Blutviskosität messen.

Die Münchner Gruppe um Marshall untersuchte die akuten Auswirkungen von Zigarettenrauch, Nikotin und Kohlenmonoxid auf die Vollblut- und Plasmaviskosität beim Miniaturschwein:

Nach Injektion von 0,05 mg Nikotin/kg i.v. stiegen sowohl Blutviskosität (um 9%) als auch Plasmaviskosität (um 3,3%) signifikant an. Der relative Anstieg der Blutviskosität war umso ausgeprägter, je niedriger die Scherrate war, was auf einen Einfluß des Nikotins auf die dynamische Aggregation der Erythrozyten schließen läßt (206, 211). Weitere Ergebnisse waren eine signifikante Erhöhung der Blut- und Plasmaviskosität nach Exposition von 500 ppm CO in einer Rauchkammer, wogegen sich bei Druckluftbeatmung mit normaler Raumluft keine signifikanten Viskositätsänderungen ergaben. Ebenso führte die Berauchung mit Zigarettenrauch mittels einer Maske zu keinen signifikanten Viskositätsänderungen.

### 2.2.5.3. Die Auswirkungen von Zigarettenrauchen auf den Hämatokrit

Der Anteil der Blutzellen am Blutvolumen bildet den Hämatokrit. Erhöht sich der Hämatokrit, so hat dies wegen der damit verbundenen überproportionalen Viskositätssteigerung einen negativen Einfluß auf die Hämorheologie im allgemeinen und auf die Mikrozirkulation im besonderen. Es konnte gezeigt werden, daß Menschen mit erhöhtem Hämatokritwert ein erhöhtes Risiko für einen Hirninfarkt (173, 328) und auch ganz generell für andere thrombotische Ereignisse haben (249); weiterhin wird der zerebrale Blutfluß vermindert (324).

Bei verschiedenen Hypertonieformen wird ein leicht erhöhter Hämatokrit gefunden, der sich auch in einer leichten Erhöhung der Blutviskosität äußert (323). Dieser Befund wurde mit einem erhöhten Tonus des venösen Systems mit Austritt von Flüssigkeit durch die Kapillarmembran erklärt. Die hier mitgeteilten Hämatokriterhöhungen bei Hypertonikern sind aber gegenüber Normotensiven gering und übersteigen 3 Vol% nicht. Trotzdem sollte dieser Zusammenhang nicht aus den Augen verloren werden, wo doch die Hypertonie zu den Risikofaktoren I. Ordnung für Herzinfarkt und Angiopathie gehört.

Aufregend erscheint eine Überlegung Schmid-Schönbeins (312), daß die Tatsache, daß Frauen eine geringere Herzinfarktrate aufweisen, dadurch erklärt werden könnte, daß sie auch einen niedrigeren Hämatokrit hätten. Es gilt dabei die interessante Ausnahme, daß diabetische Frauen eine hohe Herzinfarktrate und zugleich auch einen hohen Hämatokritwert aufweisen.

Smith und Landaw (281) fanden bei starken Rauchern (über 30 Zigaretten bzw. über 4 Zigarren pro Tag) COHb-Werte zwischen 4,2 und 31,3% mit einem Durchschnitt von 11,6% (Norm: 0,6%) und Hämatokritwerte zwischen 48 und 63% mit einem Durchschnitt von 54% (Norm: 42-47%). Das Erythrozytenvolumen war im Mittel erhöht, das Plasmavolumen im Mittel erniedrigt. Die Pathogenese dieser Raucher-Polyzythämie hat ihre Ursache wahrscheinlich, ähnlich wie die bei zyanotischen Herzfehlern, in der Hypoxie, da ja CO-beladene Teile des Hb für den $O_2$-Transport blockiert sind.

Auch Boss und Mitarbeiter (49) fanden bei Rauchern und Herzinfarktpatienten eine Erhöhung des mittleren Erythrozytenvolumens, sowie einen erhöhten Hämatokrit. Aus ihren Beobachtungen schließen die Autoren, daß durch die nachweisbare Erythrozytenaggregation eine verminderte Packungsdichte der Erythrozyten vorliegt.

Schon 1943 beobachteten Amussen und Knudson (2), daß akute CO-Expositionen (COHb-Spiegel von 25 bis 32%) mit einem vergrößerten relativen Zellvolumen und Proteingehalt im Blut assoziiert sind. Sie machten einen Efflux vom intra- zum extravasalen Raum dafür verantwortlich. Eine Vergrößerung des extravaskulären Volumens dürfte auch für die makroskopisch und mikroskopisch zu beobachtenden Ödeme verantwortlich sein, die bei an CO-Vergiftung Verstorbenen zu finden sind. Es wurde ebenso eine erhöhte Kapillarpermeabilität, sowohl bei akuter wie auch bei chronischer CO-Exposition (11,3-13,6% COHb), festgestellt. Diese erhöhte vaskuläre Permeabilität könnte mit Endothelschäden zusammenhängen, die aus endothelialer Hypertrophie, Spaltung subendothelialer Strukturen und subendothelialem Ödem entstehen (17).

Ebenso weiß man aus der Literatur, daß CO-Exposition den Lymphfluß, wie auch den Proteinfluß in der Lymphe, steigert. Bei CO-exponierten Hunden konnte eine Lymphflußsteigerung im Ductus thoracicus festgestellt werden (COHb = 30-40%!) (287).

Die Frage einer transkapillären Volumenverschiebung aus der Blutbahn in das Interstitium unter der Einwirkung von Nikotin wurde an wachen Hunden untersucht. Nikotin (0,01 mg/kg/min, also weitaus mehr, als ein Raucher zuführt!) führt zu einer deutlichen Lymphflußerhöhung im Ductus thoracicus. Die transkapilläre Volumenverschiebung von intra- nach extravasal scheint nach Nikotin nur transitorisch zu erfolgen, da im Verlauf mehrerer Stunden die kapilläre Eiweißfiltration durch Nikotin eher vermindert als erhöht ist. Die Lymphflußerhöhung geht der transkapillären Volumenverschiebung zeitlich voraus, was darauf hinweist, daß das Nikotin eine direkt motorische Wirkung auf das Lymphsystem besitzt. Alpha-Blockade vermag die Lymphflußsteigerung wieder zu blockieren, so daß ein alpha-adrenerger Mechanismus angenommen werden muß. Die erhöhte Eiweiß- und Flüssigkeitsfiltration wird möglicherweise durch die hydrodynamischen Veränderungen erklärt (296). Die Münchner Arbeitsgruppe um Marshall (211, 206) fand nach Exposition von Miniaturschweinen einer CO-Konzentration von 500 ppm in einer Rauchkammer eine signifikante Hämatokriterhöhung. Ebenso stieg der Hämatokrit nach i.v.-Injektion von 0,05 mg/kg Nikotin deutlich an.

### 2.2.5.4. Die Auswirkungen von Zigarettenrauchen auf die Lipoproteine und Blutlipide

Im Jahr 1959 veröffentlichte Karvonen (177) seine Beobachtungen unter der männlichen finnischen Bevölkerung, daß Raucher ein durchschnittlich höheres Serum-Cholesterin aufweisen als Nichtraucher. Andere Arbeiten sprachen von einer Erhöhung der nichtveresterten Fettsäuren im Plasma nach dem Rauchen (234). Nach den sich immer mehr häufenden epidemiologischen Befunden wurde der Zusammenhang zwischen Fettstoffwechsel, im besonderen Lipoproteinen, Rauchen und Angiopathien immer beobachtungswürdiger. Schließlich zeigte Caganova (56), daß bei 49 Studenten die Raucher ein höheres Serum-Cholesterin und auch ein höheres ß-Lipoprotein aufwiesen als die Nichtraucher. Dieser Befund wurde bestätigt (253) und neben höherem Cholesterin, ß und prä-ß-Lipoprotein wurde bei Rauchern auch ein niedrigeres $\alpha$-Lipoprotein festgestellt (verglichen mit Nichtrauchern).

Seit 1951 wußte man auch von der inversen Beziehung zwischen der Höhe von HDL ($\alpha$-Lipoproteine) und der Auftretungswahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung. Die berühmt gewordene Framingham-Studie zeigte dann bald einen Zusammenhang zwischen der Höhe der HDL-Spiegel und dem Zigarettenrauchen auf (108): Die HDL wurden bei 4107 Männern und Frauen gemessen. Die Raucher zeigten bei den Männern ein um 4 mg/dl, bei den Frauen ein um 6 mg/dl erniedrigtes HDL-Cholesterin verglichen mit den Nichtrauchern. Zigarren- und Pfeifenraucher, die nie vorher Zigaretten geraucht hatten, wiesen dieselben HDL-Cholesterin-Spiegel auf wie die Nichtraucher. Die Höhe des HDL war unabhängig von der Anzahl der Jahre, die jemand schon rauchte, wie auch von der Tatsache, ob ein Fil-

ter benützt wurde oder nicht.

Eine andere Untersuchung an 40-jährigen Frauen zeigte, daß Zigarettenrauchen und die Einnahme von Kontrazeptiva streng mit einer reduzierten HDL-Cholesterin-Konzentration assoziiert war. Die niedrigsten HDL-Spiegel fand man bei Frauen, die sowohl Zigaretten rauchten als auch orale Kontrazeptiva einnahmen. Außerdem fand man zum wiederholten Male, daß Frauen höhere HDL-Cholesterin-Konzentrationen haben als Männer.

Ist nun Rauchen für Frauen schädlicher als für Männer? Dafür spricht, daß bei Raucherinnen das protektive HDL-Cholesterin weit mehr erniedrigt ist als bei Rauchern. Die geschlechtsspezifische Wirkung der genannten Risikofaktoren könnte mitverantwortlich sein für die unterschiedliche Prädisposition von Mann und Frau für die Arteriosklerose (108, 320).

Die epidemiologischen Befunde führten schließlich zu Untersuchungen, die der Frage nach akuten Auswirkungen von Zigarettenrauchen auf die Veränderungen im Lipoproteinmuster nachgegangen sind.

Kershbaum (179, 178) und Murchison (234) fanden unmittelbar nach dem Rauchen von zwei Zigaretten eine Erhöhung der unveresterten Fettsäuren, jedoch keine Erhöhung des Cholesterins und der Triglyzeride. Ebenso wurde ein Anstieg des Blutzuckers nach Rauchen verzeichnet. Interessant ist dabei das Ergebnis, daß ebenso nach Scheinrauchen eine Erhöhung der unveresterten Fettsäuren festzustellen war (234).

Pozner und Billimoria (39, 253, 40) konnten zeigen, daß starke Raucher eine höhere Nüchternserum-Cholesterinkonzentration hatten als Nichtraucher. Ebenso waren bei beiden Geschlechtern höhere Konzentrationen der Nüchternserum-Triglyzeride bei den Rauchern zu erkennen. Weiterhin konnten sie höhere Konzentrationen an LDL-Triglyzeriden und VLDL-Triglyzeriden in der Raucher-

gruppe beobachten.

Hauck (147) konnte zeigen, daß Nikotin wegen seiner basischen und lipophilen Eigenschaften bevorzugt an Serumlipoproteine bindet, während die Bindung an Serumalbumin vergleichsweise gering ist. Die Bindung an Lipoproteine ist hierbei auch von dem Lipidgehalt der Partikel abhängig. Möglicherweise erhöht Nikotin dadurch die Affinität von VLDL und LDL zu sauren Glykosaminen. Mit Nikotin beladene Lipoproteine können daher durch Bindung an gefäßständige Mukopolysaccharide schneller aus dem Serum eliminiert werden und könnten dadurch Veränderungen in der Gefäßwand induzieren.

In einer Arbeit von Schievelbein (300) erhielten Kaninchen während 20 Monaten 1,14 mg/kg Nikotin 2 x täglich. Nach den 20 Monaten waren die ß-Lipoproteine (LDL) gegenüber einer Kontrollgruppe nicht erhöht. Ebenso waren die Lipoide in Herz, Leber und Aorta nicht erhöht, die freien Fettsäuren jedoch wurden in Leber und Aorta vermehrt gefunden. Aus den Ergebnissen schlossen Schievelbein und seine Mitarbeiter, daß die statistisch-epidemiologischen Beziehungen zwischen Morbidität an koronaren Herzerkrankungen und Zigarettenrauchen nicht allein durch die pharmakologische Wirkung des Nikotins erklärt werden kann.

In Untersuchungen von Horsch (154) wurden unmittelbar postmortal entnommene Femoralarterien in verschiedenen Spenderseren inkubiert, die vor bzw. nach Zigarettenrauchinhalation der Spender gewonnen worden waren. In einer Gewebe-Kurz-Kultur von 4 Stunden Dauer nahmen Arterien, die in dem Raucherserum inkubiert wurden, deutlich mehr markierte Fettsäuren auf, der Einbau in einzelne Lipidfraktionen der Arterienwand war gegenüber den Kontrollen ebenfalls gesteigert. In der "langfristigen" Gewebekultur (Inkubation von 24 h) war der Einbau von markierter Öl- und Linolsäure

sowie von Phosphat bei den in Nüchternserum inkubierten Geweben höher, während lediglich die freien Fettsäuren bei den im Raucherserum inkubierten Arterienexplantaten in einzelnen Fällen höher lagen. Die Phospholipid- und Triglyzeridsynthese waren bei den Explantaten einzelner Arterien im Raucherserum signifikant niedriger. Unterschiede bestanden auch hinsichtlich der intramuralen Cholesterinveresterung. Diese Ergebnisse belegen einen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Lipidstoffwechsel der Arterienwand.

Davies und Mitarbeiter (74) fanden bei CO-exponierten Ratten signifikant mehr Cholesterin in der VLDL-Fraktion. Die Ratten wurden vor der Untersuchung in einen hypercholesterinämischen Zustand versetzt. Eine Untersuchung an Vögeln erbrachte ähnliche Ergebnisse.

Beides, sowohl Nikotininjektionen als auch Inhalation von Tabakrauch, steigerten den Gehalt an freien Fettsäuren im Plasma (42, 179).

In einer Studie an 20 stoffwechselgesunden, jungen männlichen Rauchern fanden Augustin und Mitarbeiter (23, 22, 24) nach Inhalation des Rauches von zwei Zigaretten einen Anstieg der freien Fettsäuren (FFS), sowie der hepatischen Triglyzeridlipase (HTGL). Plasma- und VLDL-Triglyzeride (TG) fielen ab. Die LDL-TG stiegen zusammen mit den LDL-Phospholipiden (PL) an, während die HDL-PL absanken. Außerdem wurde die Lipoproteinlipase (LPL) aktiviert und das HDL-Cholesterin fiel ab. Aus den Untersuchungen folgerten Augustin und Mitarbeiter (24), daß das Rauchen zu einer Aktivierung intravasaler lipolytischer Enzyme mit konsekutiver beschleunigter Metabolisierung von VLDL zu IDL (intermediate density lipoproteins) und wahrscheinlich zu LDL führt. Nach dem Rauchen der 2 Zigaretten konnte jedoch kein erhöhtes LDL-Cholesterin, der eigentlich

anerkannte Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit, festgestellt werden.

Um die im Zigarettenrauch wirksamen Substanzen zu charakterisieren, wurden gleichartige Versuche mit nikotinhaltigem Kaugummi durchgeführt (24). Durch die Resorption des Nikotins über die Mundschleimhaut stieg der Plasmanikotinspiegel von 1,6 auf 51,2 ng/ml, die FFS stiegen ähnlich wie beim Rauchen. Die VLDL-TG, das HDL-Cholesterin, die HDL-PL fielen ab, wobei das LDL-Cholesterin deutlich anstieg.

Neben einer Abnahme des Gesamt-HDL fanden Augustin und Mitarbeiter (24) weiterhin eine Verschiebung der HDL-Subfraktion $HDL_2$ und $HDL_3$ zugunsten von $HDL_2$.

## 2.3. Viskosität des Blutes und ihre Messung

| Größe | Einheit | Umrechnungsfaktor |
|---|---|---|
| Kraft | Newton (N) | 1 N = 1 $kgm/s^2$ |
| Druck, auch Schubspannung | Pascal (Pa) | 1 Pa = 1 $N/m^2$ |
| Viskosität ($\eta$) | Pascal • s (Pa•s) | 1 Pa•s = 1 $Ns/m^2$ |
| Schergrad ($\dot{\gamma}$) | 1/s ($s^{-1}$) | |

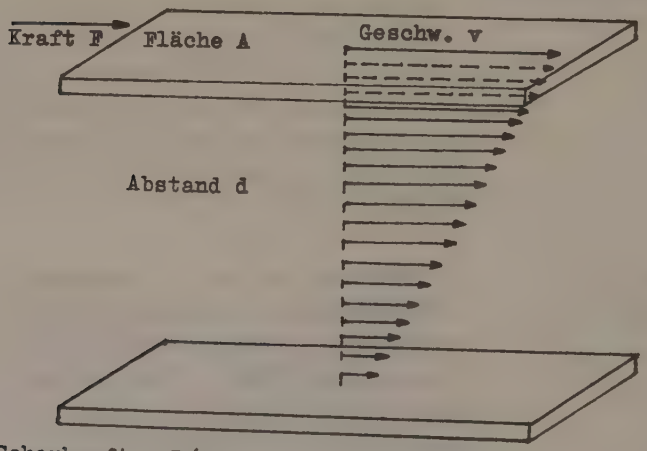
| alte Einheit | altes Einheitszeichen | Beziehung zur SI-Einheit |
|---|---|---|
| Dyn | dyn | 1 dyn = $10^{-5}$ N |
| Poise | P | 1 P = $10^{-1}$ Pa•s |
| Centipoise | cP | 1 cP = 1 mPa•s |

| | |
|---|---|
| Emulsion: | Nicht mischbare Aufschwemmung von Flüssigkeitstropfen in einer anderen Flüssigkeit. Blut verhält sich in schneller Strömung wie eine Emulsion. |
| Suspension: | Aufschwemmung fester Partikel in einer Flüssigkeit. Blut verhält sich bei langsamer Strömung wie eine Suspension. |
| Fluidität: | Kehrwert der Viskosität. Fähigkeit einer Flüssigkeit, zu fließen. |
| Strukturviskosität: | Eigenschaft von Suspensionen und Emulsionen durch Aufbau von lockeren (mikroskopischen) Strukturen, die Viskosität bei langsamer Strömung zu erhöhen. Bei Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit bricht die Struktur zusammen und die Viskosität sinkt ab. |
| Viskosität, "anomale": | Eigenschaft vieler zusammengesetzter Flüssigkeiten, ihre Viskosität in Abhängigkeit von den einwirkenden Strömungskräften zu ändern. Solche komplexen Flüssigkeiten weisen keine konstante Viskosität auf. |
| Viskosität, "scheinbare" oder "apparente": | Jeweils unter genau definierten Strömungsbedingungen errechneter Viskositätswert komplexer Flüssigkeiten mit "anomaler" Viskosität. |

(nach 311)

Die Viskosität ($\eta$) kennzeichnet die Eigenschaft von Flüssigkeiten, der gegenseitigen laminaren Verschiebung zweier benachbarter Schichten eine Kraft, die sog. innere Reibung, entgegenzusetzen. Sie bringt also die Zähigkeit einer Flüssigkeit zum Ausdruck. Newton definierte sie als Reibungskoeffizient, der entsteht, wenn sich bei laminarer Strömung unter der Einwirkung einer Kraft in Fließrichtung (Scherkraft: $dyn/cm^2$) Flüssigkeitsschichten gegeneinander verschieben. Der dabei zwischen zwei Schichten in definiertem Abstand auftretende Geschwindigkeitsgradient wird als Schergrad ($s^{-1}$) bezeichnet.

An einem Modell kann die Viskosität verständlich gemacht werden:




Scherkraft = F/A
Schergrad = v/d

Ist der Zwischenraum zweier paralleler Platten mit Flüssigkeit ausgefüllt und wird auf eine der beiden Platten eine tangential wirkende Kraft ausgeübt, während die andere fixiert bleibt, so verschieben sich innerhalb der Flüssigkeit die Flüssigkeitsschichten oder -lamellen gegeneinander, entsprechend wie Spielkarten in einem Stapel gegeneinander verschoben werden können. Innerhalb der Flüssigkeit entwickelt sich ein Geschwindigkeitsgradient (Schergrad: $s^{-1}$) mit der pro Flächeneinheit angewandten Kraft, der sog. Scherkraft ($dyn/cm^2$). Vergleicht man nun verschiedene Flüssigkeiten, so ist die Scherkraft, die nötig ist, einen bestimmten Schergrad zu erreichen, von der Viskosität der entsprechenden Flüssigkeit abhängig. Die sog. "apparente Viskosität" ($\eta a$) ist also definiert als das Momentanverhältnis Scherkraft zu Schergrad:

$$\eta a = \frac{\text{Scherkraft}}{\text{Schergrad}} = \frac{\tau (dyn/cm^2)}{\gamma (s^{-1})}$$

umgeformt ergibt sich die Einheit:

$$1\ P\ (\text{poise}) = 1\ \frac{dyn \cdot s}{cm^2} = 10^{-1}\ Pa\ (\text{Pascal}) \cdot s$$

folglich gilt: 1 cP = 1 mPa·s

Für sog. "Newtonsche Flüssigkeiten", wie z.B. Wasser oder Plasma, stellt die apparente Viskosität eine vom Schergrad unabhängige Konstante dar. Die Viskosität wird häufig in "relativen Einheiten" auf der Basis des mit 1,0 angenommenen Wertes von Wasser angegeben, der bei 20°C 0,001 Pa·s beträgt.

Im Gegensatz zu der ebenen laminaren Scherung zwischen "Flüssigkeitsplatten", wie sie am obigen Modell beschrieben wurde, sind die Schergrade bei natürlicher

Strömung in einem Rohr, d.h. bei teleskopartiger laminarer Scherung, nicht einheitlich. Sie haben entsprechend dem parabolischen Strömungsprofil ihr Maximum in Wandnähe und fallen nach zentral, also zur Strömungsachse hin, ab. Auch die Schubspannung fällt entsprechend vom Rand zur Achse hin ab.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß sowohl Schubspannung, Scherkraft und "shear stress" ebenso identische Begriffe sind, wie Schergrad, Scherrate, Geschwindigkeitsgradient, Schergeschwindigkeit, Schergefälle und "shear rate".

Das "Newtonsche Gesetz" der Viskosität besagt, daß für eine einfache Flüssigkeit der Schergrad und die Schubspannung einander proportional sind, und zwar über einen Proportionalitätsfaktor, den "Koeffizienten der inneren Reibung". Wasser oder menschliches Plasma folgen diesem Gesetz, nicht aber das Blut. Es besitzt eine "anomale" oder "variable" Viskosität, die von den Fließbedingungen abhängt. Es gehört also nicht zu der Gruppe der Newtonschen Flüssigkeiten. Vollblut verhält sich nur bei hohem Schergrad ($> 110\ s^{-1}$), d.h. bei hoher Fließgeschwindigkeit, annähernd nach der Definition von Newton; mit abnehmenden Schergraden dagegen steigt die Blutviskosität überproportional an (343, 255, 295, 63, 311).

Der Grund für dieses besondere Verhalten liegt in der Tatsache, daß Blut keine homogene Flüssigkeit ist, sondern eine Suspension von Blutzellen in einer Eiweißlösung. Da sowohl die Zusammensetzung des Plasmas als auch der Anteil der Blutzellen stark variabel ist, ist auch die Viskosität des Blutes durch diejenigen Faktoren definierbar, welche die Konzentration und Zusammensetzung von Plasmaproteinen sowie die Anzahl von Blutzellen bestimmen. Die Plasmaviskosität hängt haupt-

sächlich von der Konzentration von großmolekularen, anisometrischen Proteinen, wie Fibrinogen, $\alpha_2$-Makroglobulin, Immunglobulin M sowie Immunglobulin G ab. Daneben ist die Plasmaviskosität stark vom Hydratationsgrad des Organismus abhängig. Normalerweise hat das Plasma bei 37°C eine Viskosität, die 1,5 bis 1,8 mal so groß ist wie diejenige des Wassers (relat. Einheit).

Durch die Suspension der Blutzellen im Plasma steigt die Viskosität an, da diese die laminare Strömung des Plasmas stören. Die Blutviskosität ist in großen Gefäßen stark von der Zellzahl, also vom Hämatokrit-Wert abhängig. Eine Steigerung der Zellkonzentration führt in vitro zu exponentieller Viskositätszunahme (gemessen in einem Viskometer bei Scherraten über 100 $s^{-1}$, wobei Vollblut annähernd Newtonsches Strömungsverhalten aufweist) (344, 110, 201, 250).

An dieser exponentiellen Viskositätszunahme scheinen vor allem die Kräfte der Erythrozyten zueinander und die Anwesenheit großmolekularer Kolloide im Plasma schuld zu sein.

Im Vergleich zu anderen Suspensionen von festen Teilchen ist jedoch die Blutviskosität immer noch extrem niedrig. Dies liegt an den Fließeigenschaften der Erythrozyten, die trotz ihres sehr hohen Volumenanteils von 40-50% die Strömung des Plasmas nur wenig stören. Man konnte nachweisen (92, 306), daß die in der Suspensionsflüssigkeit herrschenden Scherkräfte auf das Innere der Erythrozyten übertragen werden und dort eine laminare Strömung induzieren. Der Erythrozyt ist in seiner Form leicht veränderbar, da sozusagen ein Überschuß an Zellmembran im Verhältnis zum Volumen vorhanden ist. Außerdem bildet das Hämoglobin im Zellinneren ein homogenes Medium relativ niedriger Viskosität, innerhalb dessen eine gegenseitige Verschiebung

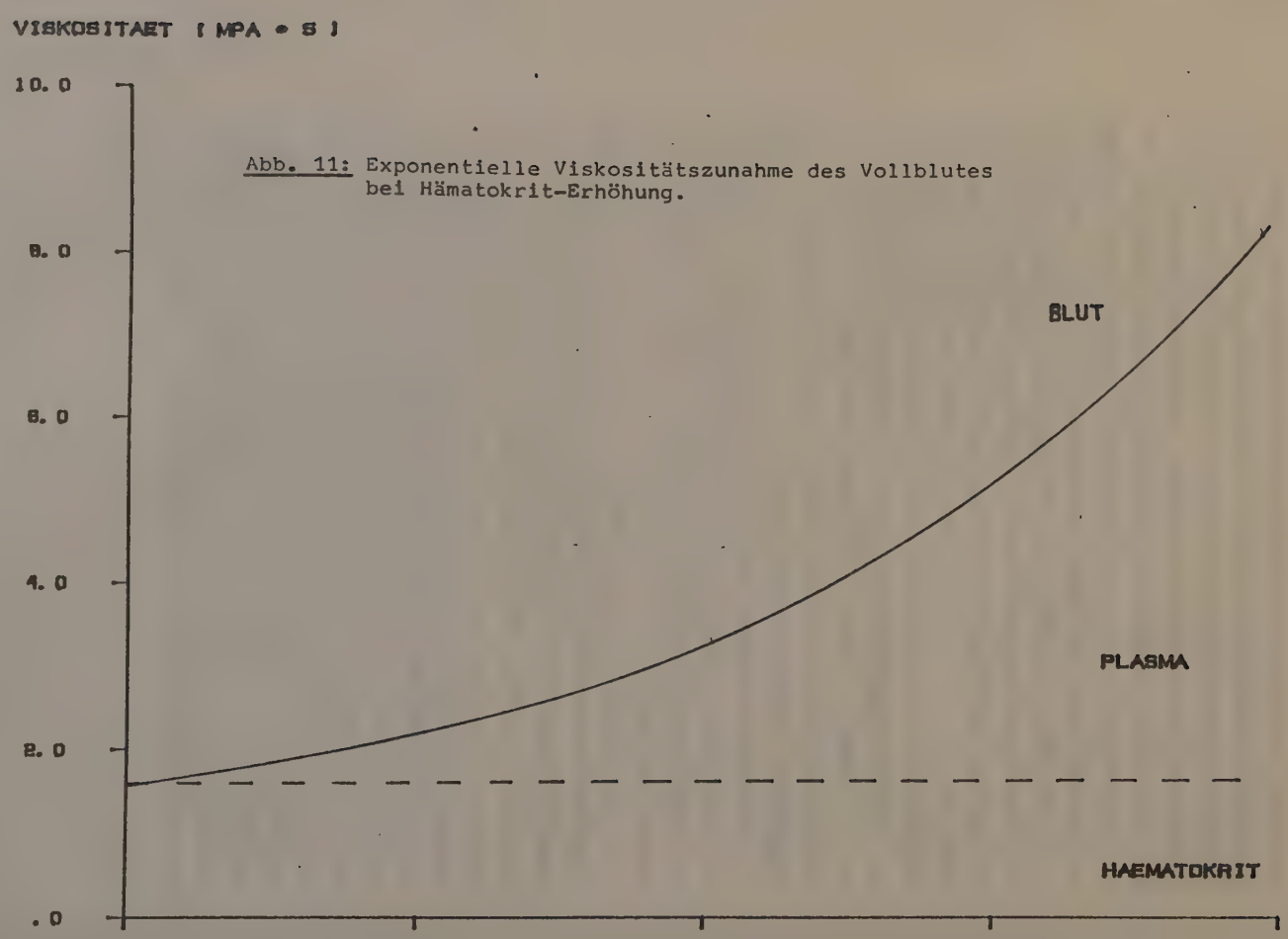



Abb. 11: Exponentielle Viskositätszunahme des Vollblutes bei Hämatokrit-Erhöhung.

von Flüssigkeitselementen leicht möglich ist. In der Strömung rotiert die Erythrozytenmembran um den flüssigen Zellinhalt und die an der Zelle wirkende Schubspannung wird auf das Zellinnere übertragen, was mit mikrokinematographischen Aufnahmen dargestellt werden konnte (310). In den kleinsten Kapillaren (Ø 5 µm), in denen nur einzelne Erythrozyten hintereinander strömen können, zeigen sie die charakteristische Pfeilspitzen-, Fallschirm- oder Pantoffelform. Durch diese strömungsabhängige Formveränderung ist es der Zelle möglich, sich der Strömung in optimaler Weise anzupassen und einen möglichst geringen Anteil des Kapillarquerschnitts einzunehmen. Das Fließverhalten eines normalen Erythrozyten hat man daher mit dem eines Flüssigkeitstropfens verglichen; er ist fließfähig, er besitzt die Eigenschaft der Fluidität, wodurch das Blut annähernd Emulsionscharakter bekommt. Die Strömungsanpassung durch Formveränderung spielt natürlich auch schon in größeren Gefäßen eine Rolle für das Fließverhalten des Blutes. Eine Suspension von künstlich gehärteten Erythrozyten hat bei gleicher Zellkonzentration eine etwa um das Dreifache höhere Viskosität (106).

Die passive Strömungsanpassung des Erythrozyten ist stark von den einwirkenden Strömungskräften abhängig. Bei Strömungsverlangsamung fehlt nicht nur die Anpassung, sondern die Erythrozyten bilden größere Aggregate, wodurch die Fließfähigkeit des Blutes stark abnimmt: Das Blut hat die Eigenschaft der Thixotropie oder Strukturviskosität. Der oben erwähnte Übergang des Blutes vom Newtonschen zum nicht-Newtonschen Strömungsverhalten unterhalb Scherraten von 100 $s^{-1}$ ließe sich aus dieser Eigenschaft ableiten. Trotzdem ist die Frage als noch offen anzusehen, ob

dieses Verhalten bei Strömungsverlangsamung seine Ursache in den schwachen Interaktionskräften der Erythrozyten oder in besonderen rheologischen Eigenschaften des Blutplasmas hat (250). Tritt weitere Strömungsverlangsamung ein, lagern sich die Erythrozytenaggregate (Rouleaux) zu einem dreidimensionalen Netzwerk zusammen. Aufgrund der immer mehr zunehmenden Reibungskoeffizienten zwischen den Flüssigkeitsschichten steigt die apparente Viskosität (sog. prästatischer Viskositätsanstieg) exponentiell an. Die Beobachtung der Strömung läßt Prästase bzw. Stase erkennen. Ist völlige Blutstase eingetreten, so kann erst ein kritischer Wert an Scherkraft (yield shear stress) den Blutstrom wieder in Gang setzen. Physiologische Erythrozytenaggregate werden durch Schubspannungen (hier: Fließschubspannung) bis maximal 0,2 $N/m^2$ vollständig dispergiert. Sie sind u.a. eine Funktion des Hämatokrits und der Fibrinogenkonzentration (295, 311).

Von gesamthämodynamischer Bedeutung ist die Tatsache, daß innerhalb der postkapillären Venolen die Strömungsgeschwindigkeit schon normalerweise in den nicht-Newtonschen Strömungsbereich absinkt. Auch pathologisch verlangsamte Strömung, wie sie z.B. im Schock oder distal von Gefäßverengungen auftritt, kann Zirkulationsstörungen auslösen. Vor allem ist bei gestiegener Blutviskosität mit konsekutiver Erhöhung der lokalen Fließschubspannung ein Abfall der Perfusion möglich. Innerhalb des physiologischen Bereichs liegen allerdings in allen Gefäßabschnitten so hohe Schubspannungen vor, daß die Viskosität weitgehend den für jeden Hämatokrit möglichen Minimalwert aufweist. Die Strukturviskosität ist nur bei Schubspannungen unterhalb von 0,2 $N/m^2$ deutlich ausgeprägt.

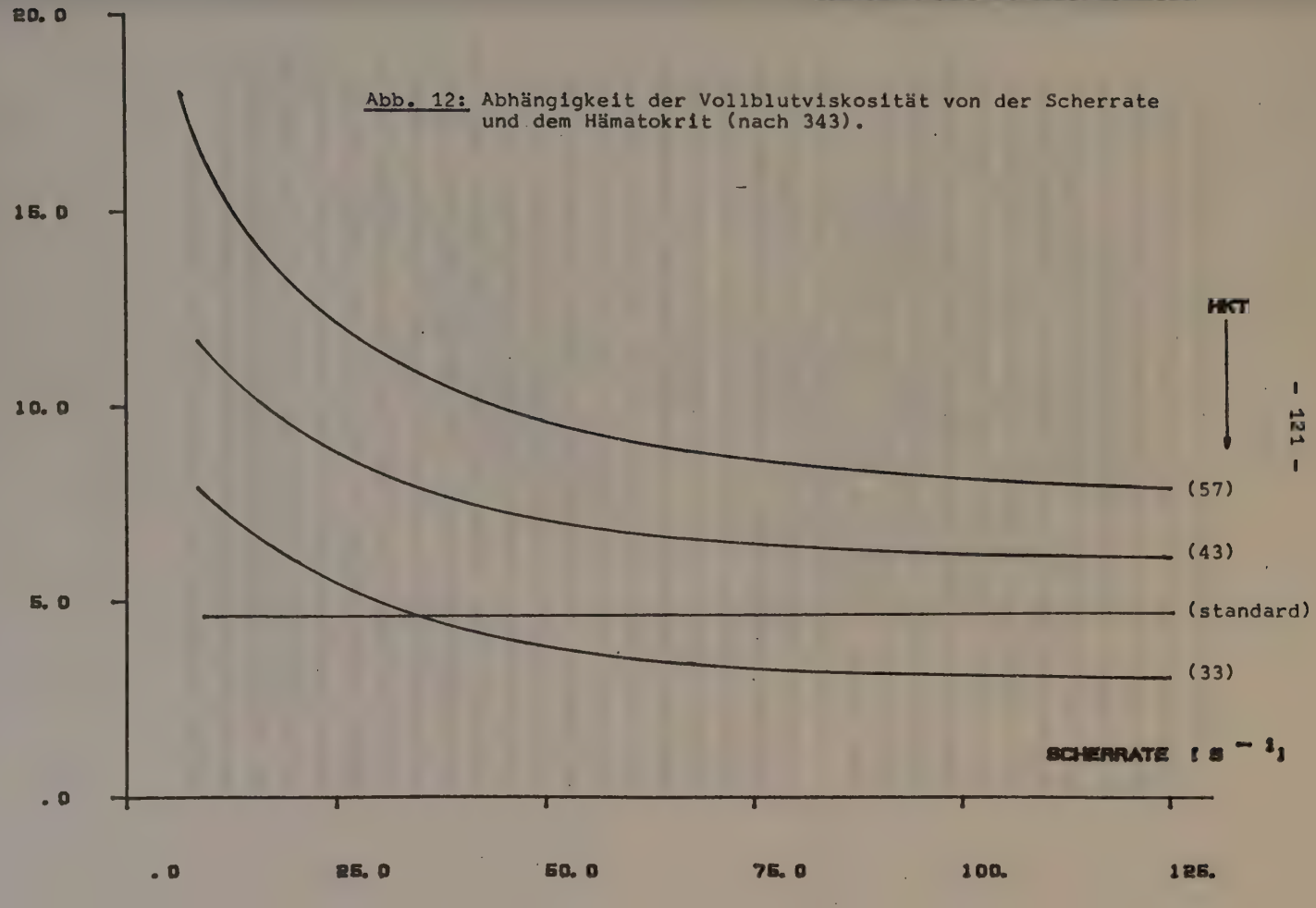



Abb. 12: Abhängigkeit der Vollblutviskosität von der Scherrate und dem Hämatokrit (nach 343).

Ausmaß, Geschwindigkeit und Effekt der Erythrozytenaggregation sind bei vielen Erkrankungen gesteigert. Diese pathologischen Aggregate unterscheiden sich lediglich quantitativ aber nicht qualitativ von der physiologischen Aggregation. Die Geschwindigkeit der Aggregatbildung bei pathologischer Aggregation ist jedoch deutlich erhöht. Auch benötigen diese Aggregate eine wesentlich größere Schubspannung zur Wiederauflösung. Besonders deutlich wird dieses pathologische Verhalten der Blutelemente, wenn man z.B. Normalblut mit dem Blut von Diabetikern bei verschiedenen Schergraden vergleicht (im Rheoskop) (311).

Da die beschriebene Strukturviskosität nur bei Fehlen "normaler" Strömungskräfte auftritt, dürfte sie im physiologischen Bereich keine entscheidende Rolle spielen. Diese sog. "normalen" Strömungskräfte wurden jedoch in vitro erarbeitet und auch die Viskositäten sozusagen in vitro gemessen. Man darf nicht vergessen, daß das Gefäßbett zum Teil ganz andere Bedingungen für die Blutströmung vorgibt, wie sie in vitro vorliegen. Zum Beispiel arbeitet keines der gängigen Viskosimeter mit pulsatilen Strömungen, wie sie an den großen Extremitätenarterien vorkommen. Es ist auch keinesfalls geklärt, wie sich Schubspannung und Scherkräfte bei solchen in vivo-Strömungen genau verhalten. Um dieses Problem besser in den Griff zu bekommen, wurde der Begriff der "Viskoelastizität" des Blutes eingeführt (327). Der Begriff geht davon aus, daß bei normalem Hämatokrit die Blutzellen so nah beieinander liegen, daß interzelluläre Aggregation einen normalen Zustand darstellt. Um den Blutfluß zu ermöglichen, werden auch diese Aggregate, genauso wie die Erythrozyten bei der Kapillarpassage gezwungen, sich elastisch zu verformen. Abb. 13 zeigt, wie die Aggregate den elastischen Effekt aufweisen.

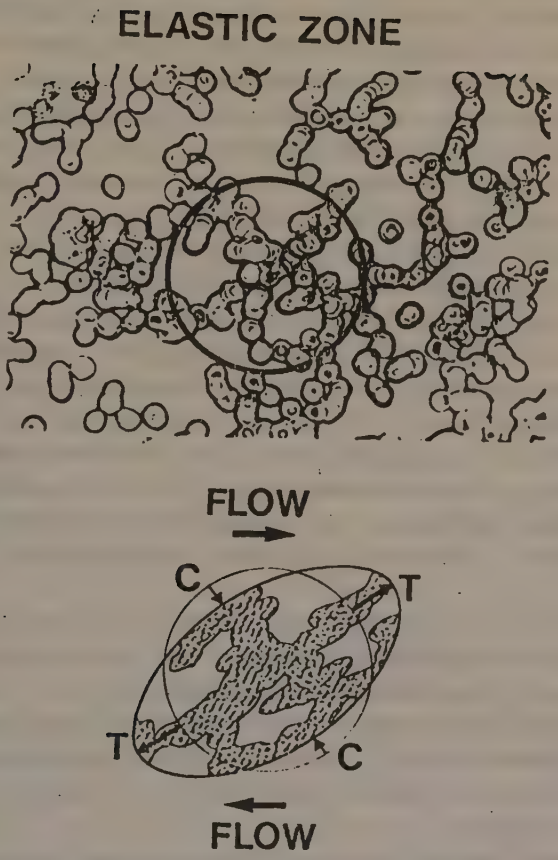



Abb. 13: Elastische Zone der Erythrozytenaggregate und ihre Deformation durch Scherkräfte bei Strömung (nach 327).

Oben sieht man eine Ansammlung von Blutzellen, die eine mäßige Aggregation zeigen. Nimmt man davon eine kreisrunde Zone heraus, so erhält man einen Bereich, der die Fähigkeit zur elastischen Deformation besitzt, wenn er entsprechenden Scherkräften unterworfen ist. Der Geschwindigkeitsgradient unterwirft diese elastische Zone einer Spannung (T) und einer Kompression (C), die sie in eine eliptische Form zwingt. So lange diese Struktur den bestehenden Scherkräften standhält, werden bei oszillierendem Fluß jeweils oszillierende elastische Effekte erzeugt. Werden die Scherkräfte zu groß, so wird der Bereich in kleinere Bereiche bis hin zu Einzelerythrozyten zerrissen. Diese Elastizität der Aggregate hat eine besondere Bedeutung für die Mikrozirkulation im präkapillären Bereich, wo der Durchmesser des Gefäßes und der der Aggregate gleich groß ist. Wegen der Elastizität der Erythrozytenaggregate ist eine weitaus höhere Scherrate nötig, um sie zu zerreißen, als man bisher glaubte - pulsierende Strömung vorausgesetzt (327, 66).

Die Zonen, die der Gefäßwand am nächsten liegen, müssen die größte Deformation mitmachen. Bei stärkerem Fluß zerreißen zuerst die wandnahen Aggregate (327).

Die ermittelte "apparente Viskosität", die von den Strömungskräften abhängt, schwankt zwischen einem Maximalwert von mehreren Hundert mPa·s und einem Minimalwert von 1,2 mPa·s.

Ein weiterer Faktor, der die Viskosität des Blutes wesentlich beeinflußt, ist die Größe des Gefäßes, das durchströmt wird.

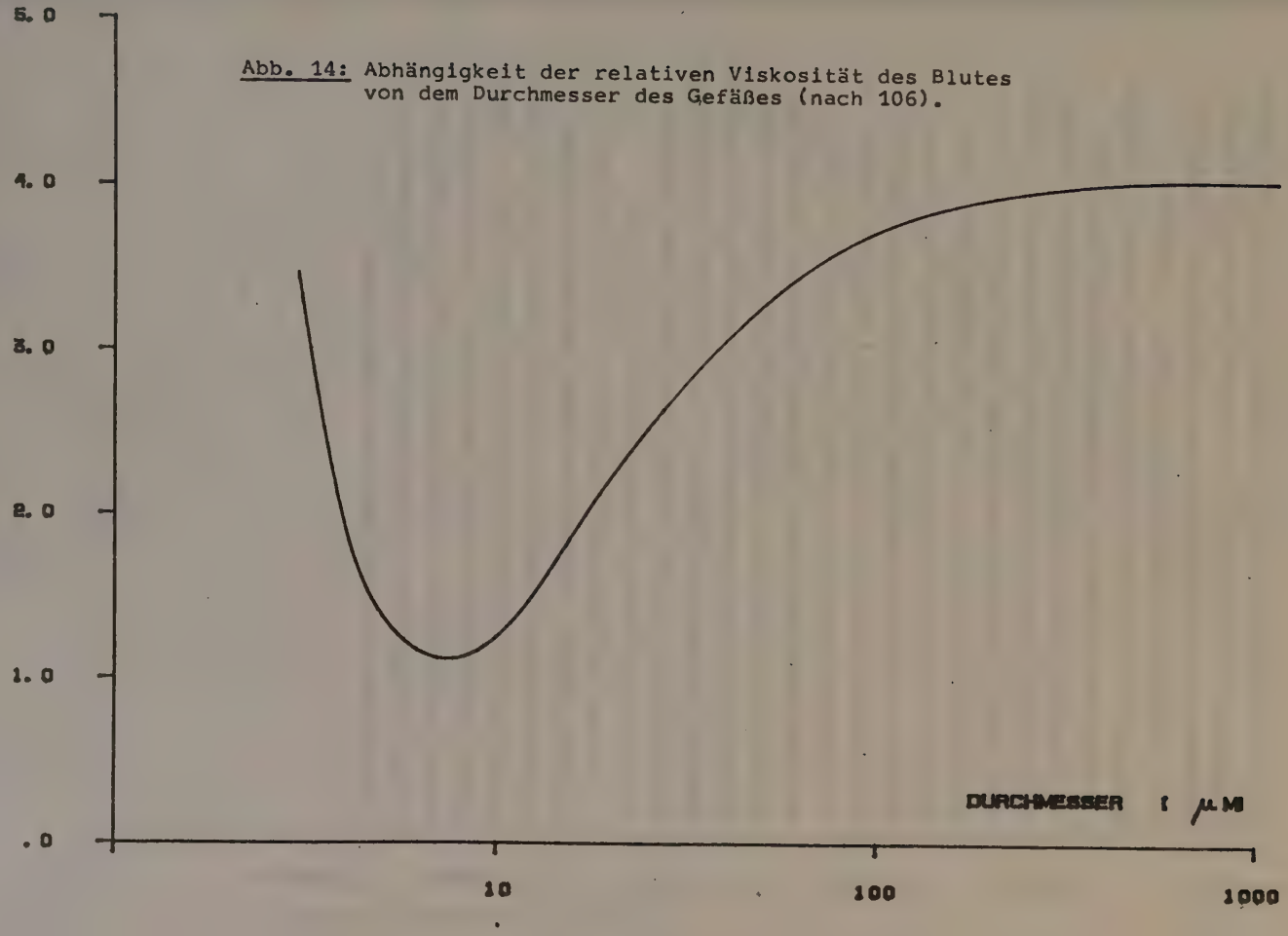



Abb. 14: Abhängigkeit der relativen Viskosität des Blutes von dem Durchmesser des Gefäßes (nach 106).

Fahraeus und Lindqvist (91) beobachteten den nach ihnen benannten Effekt, daß die Viskosität von Vollblut mit abnehmendem Kapillardurchmesser progredient vermindert wird. Während in den größeren Gefäßen (Arteriolen, Arterien) die Erythrozyten die Tendenz zeigen, im Axialstrom nebeneinander zu schwimmen (Axialimigration), fließen sie in den terminalen Kapillaren durch Plasma voneinander getrennt, gleichsam im "Gänsemarsch" (single file flow), wie auch von der Gefäßwand getrennt von einer "Schmierschicht" aus Plasma umgeben (50, 110). Dadurch wird die Reibung unter den einzelnen Zellen und der Zellen zur Gefäßwand vermindert, was zur Folge hat, daß die Blutviskosität nahezu identische Werte wie die Plasmaviskosität erreicht (190, 106, 311). Die niedrige relative Viskosität des Blutes in der Kapillarströmung ist aber nicht ausschließlich eine Folge der optimalen Strömungsanpassung der fließenden Erythrozyten. Hierfür ist auch die Tatsache verantwortlich, daß die Konzentration dieser Zellen in der Kapillare niedriger ist als in größeren Gefäßen (106).

Um nun zum Problem Viskosität und Arteriosklerose zurückzukehren, ist von Interesse, welche Scherraten an der Gefäßwand vorliegen. Abb. 15 zeigt, wie die Angaben in der Literatur auseinanderweichen (71) - allerdings ist das prinzipielle Verhalten in den verschiedenen topographischen Regionen doch etwa entsprechend.

Die Änderung der Scherkräfte bestimmt mit anderen Komponenten auch die Weite des Gefäßlumens.

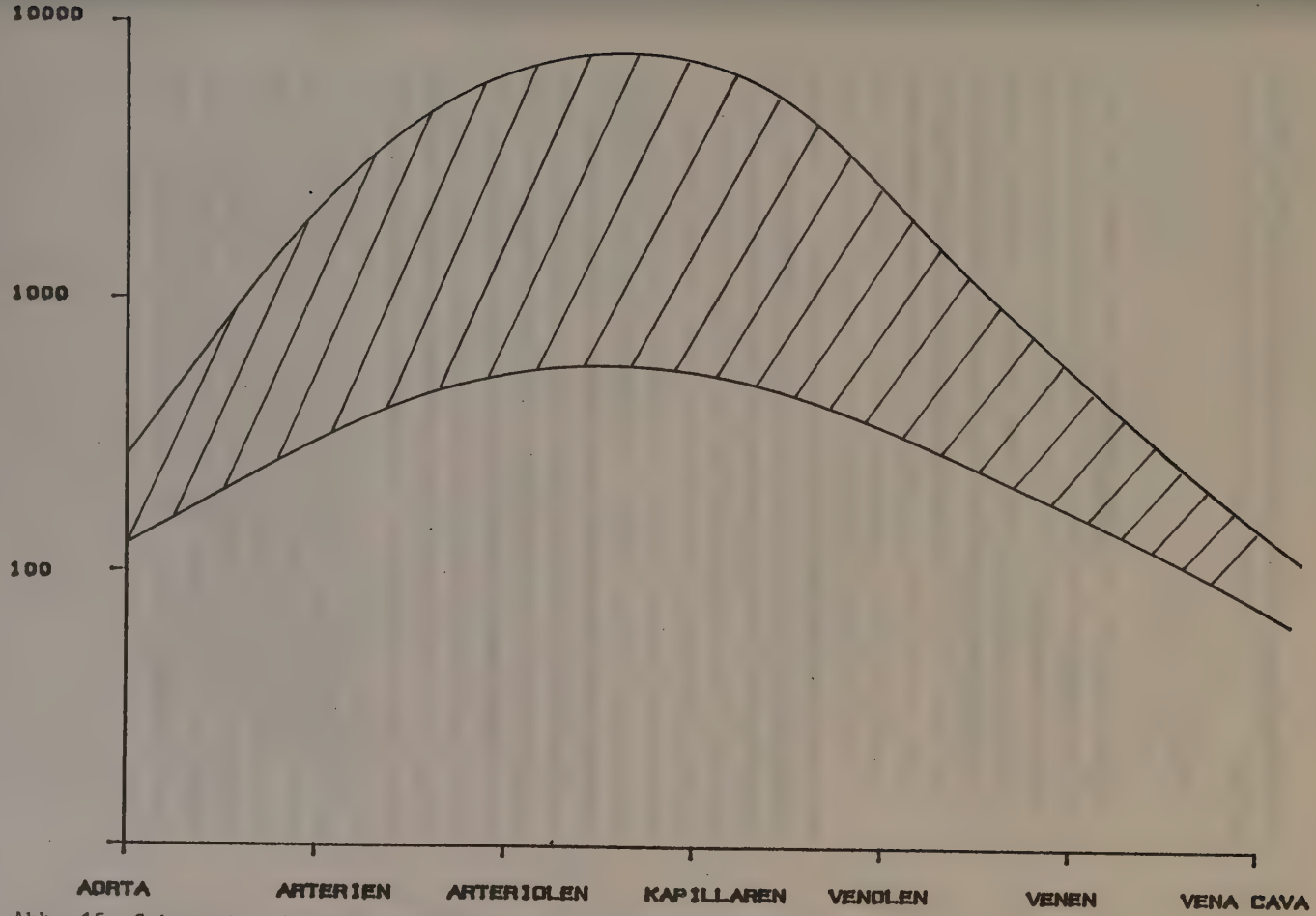



Abb. 15: Scherraten in den verschiedenen Blutgefäßen (nach 71).

Die Scherspannung (134) kann folgendermaßen formuliert werden:

$$\tau = \frac{K_s}{F} = \eta \frac{v}{r}$$

$K_s$ = Scherkraft (= Schubspannung)
$F$ = Fläche
$\eta$ = Viskosität
$v$ = Geschwindigkeit
$r$ = Gefäßradius (in der vereinfachten Annahme eines linearen Geschwindigkeitsgefälles zwischen axialem Stromfaden und Gefäßwand)

Wenn die Scherspannung ein kritisches Niveau ($\sim$380 dyn/cm$^2$ $\triangleq$ 3,8 $\cdot$ 10$^{-3}$ N/cm$^2$) im Tierexperiment überschreitet (173), so werden die Endothelzellen geschädigt (Zelldeformation bis zur völligen Zerstörung der Zellsubstanz). Änderungen der Scherspannung innerhalb dieser Grenzen führt zur Anpassung der Weite des Gefäßlumens und des Dicken- und Längenwachstums der Gefäßwand, ähnlich wie dies nach Änderungen des transmuralen Drucks beobachtet wird. Bisher weiß man noch nicht, über welche Mechanismen sich die Gefäßwand wechselnden Scherspannungen anpaßt. Wie in obigem Kapitel über Hämorheologie bereits erwähnt, lassen sich an den sog. "Totwasserzonen" des Gefäßsystems (Innenseite einer Gefäßbiegung, an Gabelungen) Endothelproliferationen nachweisen - Zonen also, an denen niedrige Scherspannungen vorliegen (322). Hieraus wird wiederum ersichtlich, daß der Faktor Viskosität beim arteriosklerotischen Prozeß nicht außer Acht gelassen werden darf. Fry (102) berichtete außerdem, daß das Auftreten von Turbulenzen in der Strömung ebenfalls zu Endothelschäden führt. Der Umschlagspunkt zwischen

laminarer und turbulenter Strömung wird approximativ anhand der "Reynold-Zahl" (R) geschätzt:

$$R = \frac{v \cdot \varrho \cdot r}{\eta}$$

Eine Turbulenz tritt umso eher auf, je höher die Strömungsgeschwindigkeit (v), je größer der Gefäßradius (r) und je niedriger die Blutviskosität ($\eta$) ist. In einem großen Gefäß mit glatter Wand tritt eine Turbulenz bei einer Reynold-Zahl von ungefähr 1000 auf, bei Vorliegen arterieller Stenosen aber bei wesentlich niedrigeren Zahlen. Auf in-vivo-Verhältnisse übertragen, hat sich die Reynold-Zahl als nicht sehr brauchbar erwiesen. Auch ist wiederum eine kontinuierliche laminare Strömung die Voraussetzung, was bei den oszillierenden, pulsatilen Strömungsverhältnissen in vivo die Beurteilung der Reynold-Zahl sehr relativiert.

Viskositätsmessung

In der Medizin finden heute vorwiegend zwei apparative Methoden zur Messung der Viskosität (vor allem des Blutes) ihre Anwendung. Diese sind einmal die Rotationsviskometrie, zum anderen die Kapillarviskometrie.

Rotationsviskometer (-rheometer)
Platte-Kegel-Viskometer:

Flüssigkeiten kann man nicht nur einer ebenen laminaren oder teleskopartigen zylindrischen Scherung aussetzen, sondern auch einer rotatorischen oder torquierenden. Unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien kann mit einem Rotationsviskometer eine künstliche, sog. "viskometrische" Strömung erzielt werden. In dieser ist der

konstante Schergrad vorgegeben, die Schubspannung wird gemessen. Im sogenannten "Platte-Kegel-Viskometer" wird z.B. eine künstliche Strömung von konischen Flüssigkeitslamellen erzeugt. Dieses Platte-Kegel-Viskometer funktioniert nach folgendem Prinzip (Modifikation des "cone-plate-viscometer", Typ Wells-Brookfield (343) nach Schmid-Schönbein (308):

Ein Kegel rotiert in einer Art Pfanne, der Platte (siehe Abb. 16), mit verschiedenen wählbaren Geschwindigkeiten (Scherraten).

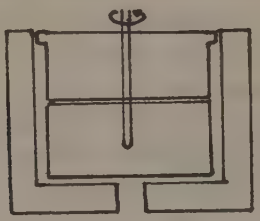


Abb. 16

Eine Vorrichtung zur Messung des Drehmoments verbindet den Antriebsmechanismus mit einer vertikalen Spindel, an der der Kegel aufgehängt ist. Die Flüssigkeitsprobe zwischen Platte und Kegel bietet der Rotation des Kegels einen Widerstand und entwickelt so ein Drehmoment bis zu einem bestimmten Grad, welcher eine Funktion der Scherkraft (Schubspannung, shear stress) in der Flüssigkeit ist. Weiß man die geometrischen Konstanten des Kegels und beobachtet man den Grad der Rotation und des Drehmoments, so kann man Schubspannung (shear stress) und Scherrate (shear rate) der Flüssigkeit bestimmen. Ändert man die Zahl der Umdrehungen pro Minute und somit die Scherrate, kann man eine Reihe von verschiedenen Schubspannungen erzeugen. Aus den beiden

Parametern, Schubspannung und Scherrate, kann die Viskosität errechnet werden. Die verschiedenen Kategorien, nach denen die Viskosität nicht-Newtonscher Flüssigkeiten wie Blut eingeteilt werden, basieren schließlich auf der Gegenüberstellung von Viskosität und Scherrate (343, 220).

Platte und Kegel bestehen bei unserem Gerät aus Plexiglas. Die Platte liegt in einer Ummantelung, die mit Wasser verschiedener Temperatur durchströmt werden kann. Da die Umdrehungen pro Minute verändert werden und so, wie beschrieben, verschiedene Schubspannungen erzeugt werden können, kann das Verhalten der apparenten Viskosität des Blutes im nicht-Newtonschen Strömungsbereich erfaßt werden. Diese Scherkräfte können so gewählt werden, daß sie den Scherkräften in verschiedenen Kreislaufabschnitten annähernd repräsentativ entsprechen (343).

Mit dem beschriebenen Gerät wurden in unserem Labor folgende Normalwerte für Männer und Frauen bestimmt (bei 37°C):

Männer: 4,8-6,5 mPa·s (= cP)

Frauen: 3,2-4,8 mPa·s

Zur Bestimmung der Blutviskosität bei höheren Scherraten ist das weniger aufwendige Kapillarviskometer ausreichend; ebenfalls zur Erfassung der Plasmaviskosität.

Ein neues Kapillarviskometer (Viskometer der Firma Heraeus-Christ GmbH, Osterode am Harz (339, 350, 161) wurde von uns erprobt und für experimentelle Untersuchungen eingesetzt:

Das Blut wird mit einer Kolbenpumpe durch eine Kapillare gepreßt, wobei eine konstante Fließgeschwindigkeit aufrecht erhalten wird. Die Kapillare ist 300 mm lang, hat einen Durchmesser von 1 mm und wird zusammen mit der Blutprobe bei 25°C thermostatisiert. Die Druckdifferenz wird an beiden Enden der Kapillare gemessen. Mit Hilfe der Flußrate und der gemessenen Druckdifferenz wird unter Anwendung der Poiseuilleschen Gleichung die Viskosität der Flüssigkeitsprobe bestimmt.

$$\frac{P_1 - P_2}{\dot{Q}} = \frac{8\eta \cdot L}{\pi \cdot r^4}$$

$P_1 - P_2$ = Druckdifferenz
$\dot{Q}$ = Strömungsgeschwindigkeit in $cm^3/s$
$\eta$ = Viskosität
L = Länge der Röhre (Kapillare)
r = Radius der Röhre (Kapillare)

Die Kapillare ist mit einer Pfeife verbunden, die den Probenvorrat von ungefähr 20 ml Volumen enthält. Vor der Messung wird die Apparatur mit einer physiologischen Kochsalzlösung gespült. Bei der Messung einer Probe wird diese vom Gerät aufgesaugt und durch die Meßkapillare geschickt. Der Pumpkolben kann die Fließgeschwindigkeiten variieren, diese sind dann jeweils konstant. Die Errechnung der apparenten Viskosität aus der Poiseuilleschen Gleichung ist möglich, da bei den hohen Scherraten, bei denen das Gerät arbeitet, das nicht-Newtonsche Fließverhalten des Blutes vernachlässigt werden kann und die apparente Viskosität kaum von der "realen" Viskosität abweichen dürfte (350). Die Blutprobe wird relativ langsam aus dem Vorratsgefäß aufgesaugt, eine Verdunstung wird vermieden. Da die Blutprobe keinen Kontakt mit irgendeinem beweglichen Teil des Gerätes hat, wird jede Beschädigung der

Erythrozyten oder anderer Blutpartikel vermieden. Dadurch, daß der Kolben in einem anderen "Gang" gefahren werden kann, können Geschwindigkeiten im Verhältnis 1:100 erreicht werden. Die korrespondierenden Scherraten reichen von 5000 bis 50 $s^{-1}$. Bei dem Gerät, mit dem bei unseren Untersuchungen gearbeitet wurde, wurde die Probe bei zwei verschiedenen Geschwindigkeiten durch die Meßkapillare gepumpt. Die beiden Scherraten waren mit 42 $s^{-1}$ und 858 $s^{-1}$ angegeben, es wurden jeweils zwei Druckwerte gemessen. Die Werte werden über einen Analog-Digital-Wandler dem Rechner eingegeben. Der Rechner prüft, ob die Einzelmeßwerte innerhalb eines zulässigen Strukturbereiches liegen. Er kontrolliert, ob die errechneten Viskositäten den Meßbereich nicht überschreiten und schließt ungeeignete Daten von der Weiterverarbeitung aus. Die Einzelmessungen werden gemittelt und gespeichert. Die Gerätekonstanten sind im Programm durch Korrekturfaktoren berücksichtigt.

Die Reproduzierbarkeit der Werte - gemessen an Glyzerin-Wasser-Gemischen mit Viskosität im Bereich des Vollblutes - liegt im niedrigen Scherbereich bei etwa 2% Standardabweichung und im hohen bei etwa 1% Standardabweichung. Geeicht wird das Gerät, indem man definierte Eichlösungen (für 2 und 4 mPa•s) vom Gerät messen läßt. Nach wiederholter Messung dieser definierten Eichlösungen ermittelt der Rechner aus einem Mittelwert und der bekannten Soll-Viskosität der Eichlösung die Gerätekonstanten und speichert sie automatisch ab.

Der Meßbereich war angegeben als:
im niederen Scherbereich (42 $s^{-1}$) 1,5 bis 20 mPa•s,
im hohen Scherbereich (858 $s^{-1}$) 1,5 bis 9 mPa•s.

Die Anzeigerichtigkeit war angegeben mit:
niederer Scherbereich (zwischen 3 und 6 mPa•s) + 9%/-3%
hoher Scherbereich (zwischen 3 und 6 mPa•s) + 3%/-2%
(161).

Der Meßzyklus für eine Probe dauert 2 min. Nach der Messung wird das System automatisch über eine gesonderte Spülpumpe mit ca. 35 ml physiologischer Kochsalzlösung gereinigt. Die Probe wird mit der Spülflüssigkeit in den Probenbehälter zurückgedrängt.

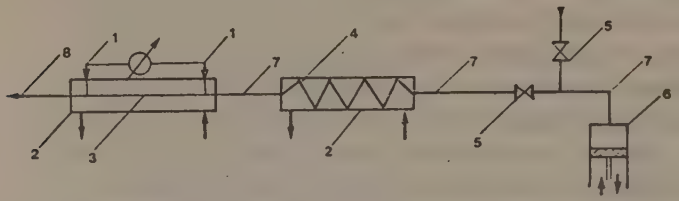



Abb. 17: Prinzip des Kapillarviskometers

1. Druckmesser
2. Thermostatisierender Mantel
3. Meßkapillare
4. Vorratsgefäß
5. Ventil
6. Pumpsystem
7. Verbindungsrohr
8. Blutprobe (nach 350)

Mit dem beschriebenen Gerät wurde von Peter und Mitarbeiter (350) an Blutproben von 157 Männern und 41 Frauen die durchschnittliche Viskosität von Vollblut bei 25°C bestimmt:

Männer: 4,3 ± 0,4 mPa•s
Frauen: 3,7 ± 0,3 mPa•s

Der durchschnittliche Hämatokrit bei dieser Bestimmung war:

Männer: 45 ± 3%
Frauen: 40 ± 3%

# 3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

## 3.1. Ein neues Kapillarviskometer

### 3.1.1. Versuchsplanung und -aufbau

Ziel der Untersuchungen war es, das neue Kapillarviskosimeter "HERAEUS" (264) (Gerätebeschreibung siehe oben unter 2.3.) dem Platte-Kegel-Viskometer (343) (nach einer Modifikation von Schmid-Schönbein (161) (Gerätebeschreibung siehe oben unter 2.3.) gegenüberzustellen und vergleichende Meßstudien durchzuführen. Das "HERAEUS"-Kapillarviskometer befand sich zu dieser Zeit noch in Erprobung und aufgrund der Daten wurden Verbesserungen, vor allem in Bezug auf die Eichung des Gerätes, laufend vorgenommen. Weiteres Ziel war es, Normalwerte für Männer und Frauen zu bestimmen. Besonders berücksichtigt wurden bei den vergleichenden Messungen die Beziehungen der verschiedenen Scherraten zueinander, die Beziehung des Hämatokrits und der Temperatur zur Vollblutviskosität. Die Messungen mit dem "HERAEUS"-Kapillarviskometer waren zugleich Vorbereitung für die Viskositätsmessungen bei unseren experimentellen Untersuchungen über die Viskositätsänderung nach Zigarettenrauchen (s.u.), da diese nur noch mit diesem Gerät vorgenommen werden sollten. Weiterhin war es von Interesse, wie sich dieses neue Gerät im routinemäßigen täglichen klinisch-diagnostischen Gebrauch bewähren würde.

Jeweils 10 Männern und 10 Frauen, ambulante Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität München, wurde im Rahmen der morgendlichen Blutabnahme 20 ml Blut durch Punktion einer Kubitalvene mittels einer Kanüle, Größe 0,90 x 38 mm, L 1, abgenommen. Zur Messung wurde nur Blut von Patienten verwendet, bei denen vorher

anamnestisch und klinisch eine Polyglobulie, Polyzythämie, Thrombozytose, Veränderungen des Fibrinogens, der Blutfette, ein Plasmazytom, eine Paraproteinämie und Hämatokritwerte außerhalb der Norm ausgeschlossen werden konnten. Die Patienten saßen während der Blutabnahme. Das Blut wurde aus der Kanüle direkt in zwei EDTA-beschichtete 10 ml-Polystrol-Röhrchen ohne Aspiration aufgefangen und gleich anschließend für maximal 60 min in einem 37°C temperierten Wasserbad aufbewahrt. Die Viskositätsmessungen und die Bestimmung des Hämatokrits wurden an beiden Geräten annähernd gleichzeitig durchgeführt. Mit dem Brookfield-Platte/Kegel-Viskosimeter wurde pro Probe jeweils nur eine einzige Messung bei zwei verschiedenen Schergraden (s.u.) und einer Temperatur von 37°C durchgeführt. Beim Kapillarviskometer wurden jeweils Doppelbestimmungen bei einer Thermostatisierung von 25°C, mit der das Gerät arbeitet, durchgeführt.

3.1.2. Ergebnisse

Platte/Kegel-Viskometer:

hohe Scherrate bei 60 Umdrehungen pro min: 78 $s^{-1}$
niedere Scherrate bei 12 Umdrehungen pro min: 15,6 $s^{-1}$

"HERAEUS"-Kapillarviskometer:

hohe Scherrate: 858 $s^{-1}$
niedere Scherrate: 42 $s^{-1}$

Zu dieser Zeit waren die Eichlösungen mit der Viskosität von 2 und 4 mPa·s vorgeschrieben.

Die ermittelten Werte für Vollblutviskosität und Hämatokrit sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Da das "HERAEUS"-Kapillarviskometer bei einer Thermostatisierung von 25°C arbeitet, im Gegensatz dazu das "Brookfield-Platte/Kegel-Viskometer" bei 37°C, wurden zusätzliche Messungen mit dem Platte/Kegel-Viskometer bei 25°C durchgeführt (n=6) (siehe Tab. 3).

Tabelle 1:

| Patient Nr. (Männer) | HKT | Visk. HERAEUS niedere Scherr. 42 $s^{-1}$ | Visk. HERAEUS hohe Scherr. 858 $s^{-1}$ | Visk. Platte/Kegel niedere Scherr. 15,6 $s^{-1}$ | Visk. Platte/Kegel hohe Scherr. 78 $s^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 48,0 | 9,85 | 4,87 | 8,90 | 4,73 |
| 2 | 51,4 | 12,06 | 6,00 | 11,0 | 6,37 |
| 3 | 48,5 | 11,29 | 5,51 | 10,8 | 6,65 |
| 4 | 51,4 | 12,87 | 6,28 | 10,1 | 6,30 |
| 5 | 53,1 | 11,50 | 5,62 | 12,0 | 6,13 |
| 6 | 51,7 | 11,48 | 5,85 | 10,6 | 5,08 |
| 7 | 50,0 | 10,77 | 5,47 | 9,0 | 4,90 |
| 8 | 51,4 | 10,23 | 5,16 | 9,0 | 4,90 |
| 9 | 51,4 | 9,99 | 5,12 | 10,0 | 5,43 |
| 10 | 51,4 | 11,42 | 5,70 | 11,0 | 6,13 |

Mittelwerte und Standardabweichung s.u.

Tabelle 2:

| Patient Nr. (Frauen) | HKT | Visk. HERAEUS niedere Scherr. 42 $s^{-1}$ | Visk. HERAEUS hohe Scherr. 858 $s^{-1}$ | Visk. Platte/Kegel niedere Scherr. 15,6 $s^{-1}$ | Visk. Platte/Kegel hohe Scherr. 78 $s^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 44,2 | 8,53 | 4,45 | 7,0 | 4,03 |
| 12 | 47,1 | 10,02 | 4,88 | 8,0 | 4,55 |
| 13 | 46,0 | 9,66 | 4,93 | 7,0 | 4,20 |
| 14 | 45,5 | 8,91 | 4,60 | 7,0 | 4,20 |
| 15 | 46,2 | 8,80 | 4,39 | 7,0 | 4,20 |
| 16 | 45,3 | 10,26 | 4,93 | 10,0 | 5,25 |
| 17 | 45,7 | 9,85 | 5,03 | 7,5 | 4,55 |
| 18 | 43,9 | 10,41 | 5,22 | 7,5 | 5,25 |
| 19 | 42,8 | 8,70 | 4,36 | 6,0 | 3,85 |
| 20 | 44,0 | 8,44 | 4,34 | 8,0 | 4,90 |

Mittelwerte und Standardabweichung s.u.

Platte/Kegel-Viskometer

Tabelle 3:

| | 25°C | | 37°C | |
|---|---|---|---|---|
| Patienten Nr. (Männer) | hohe SR | niedere SR | hohe SR | niedere SR |
| 6 | 8,23 | 13 | 5,08 | 10,6 |
| 7 | 7,70 | 13 | 4,90 | 9,0 |
| 8 | 7,00 | 16 | 4,90 | 9,0 |
| 9 | 7,70 | 17 | 5,43 | 10,0 |
| 10 | 7,53 | 14 | 6,13 | 11,0 |
| 21 | 8,75 | 20 | 7,35 | 12,0 |

Mittelwerte und Standardabweichung s.u.

Für das "HERAEUS"-Kapillarviskometer existierten in unserem Labor keine Normalwerte für die Viskosität. In Tabelle 4 sind Mittelwerte und Standardabweichung aufgeführt.

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Viskositäten des "HERAEUS"-Viskometers

| "HERAEUS" | niedere Scherrate | hohe Scherrate | |
|---|---|---|---|
| Männer (1-10) | E (x) = 11,15 | E (x) = 5,52 | mPa·s |
| | SDV (x) = 0,95 | SDV (x) = 0,43 | mPa·s |
| Frauen (11-20) | E (x) = 9,35 | E (x) = 4,71 | mPa·s |
| | SDV (x) = 0,78 | SDV (x) = 0,32 | mPa·s |

Gemäß dem t-Test für unpaarige Stichproben nach Student (309) ergaben sich beide Male Irrtumswahrscheinlichkeiten von 2p = 0,00019, woraus folgt, daß ein signifikanter Unterschied zwischen der Vollblutviskosität von Männern und Frauen besteht.

Für das Platte/Kegel-Viskometer wurden in unserem Labor bereits Normalwerte erstellt, welche durch diese Messungen nachkontrolliert wurden. Die Normalwerte waren mit:

Männer: 5,65 $\pm$ 0,85 mPa·s

Frauen: 4,0 $\pm$ 0,8 mPa·s

angegeben (bei 60 Umdrehungen/min = Scherrate 78 $s^{-1}$).

In Tabelle 5 sind Mittelwerte und Standardabweichung der eigenen Messungen aufgeführt.

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Viskositäten des Platte/Kegel-Viskometers

| Platte/Kegel (37°C) | niedere Scherrate | hohe Scherrate | |
|---|---|---|---|
| Männer (1-10) | E (x) = 10,24<br>SDV (x) = 1,04 | E (x) = 5,66<br>SDV (x) = 0,73 | mPa·s |
| Frauen (11-20) | E (x) = 7,50<br>SDV (x) = 1,05 | E (x) = 4,50<br>SDV (x) = 0,50 | mPa·s |

Auch hier zeigte die Austestung der Meßwerte mit dem t-Test (267) für unpaarige Stichproben einen signifikanten Unterschied zwischen der Vollblutviskosität von Männern und Frauen. Irrtumswahrscheinlichkeit bei niederer Scherrate 2p = 0,00001, bei hoher Scherrate 2p = 0,0005.

Vergleicht man die Mittelwerte der Meßwerte beider Geräte, so ergibt sich, daß der "HERAEUS" bei den niederen Scherraten sowohl bei Männern, wie auch bei Frauen eine höhere Viskosität mißt, als das Platte/Kegel-Gerät - bei allerdings nicht identischer Scherrate:

Bei den Männern lag die Viskosität vom "HERAEUS" gemessen im Mittel um 0,90 mPa•s, bei den Frauen um 1,86 mPa•s höher.

Bei den hohen Scherraten mißt der "HERAEUS" nur bei den Frauen eine höhere Viskosität, bei den Männern eine niedrigere, als das P/K-Gerät.

Bei den Männern lag die Viskosität vom "HERAEUS" gemessen im Mittel um 0,14 mPa•s niedriger, bei den Frauen um 0,22 mPa•s höher.

Aus den Meßwerten der beiden Geräte wurde eine Strukturgerade (nach 128) gezeichnet, um festzustellen, inwieweit beide Geräte miteinander korrelieren (Abb. 18 und 19).

Korrelationskoeffizienten:

niedere Scherrate: $\varsigma$ = 0,8181

hohe Scherrate: $\varsigma$ = 0,7914

Gemäß den errechneten Korrelationskoeffizienten korrelieren die Meßdaten beider Geräte miteinander; bei den niederen Scherraten nur geringfügig stärker.(Alle statistischen Verfahren wurden 128 und 267 entnommen).

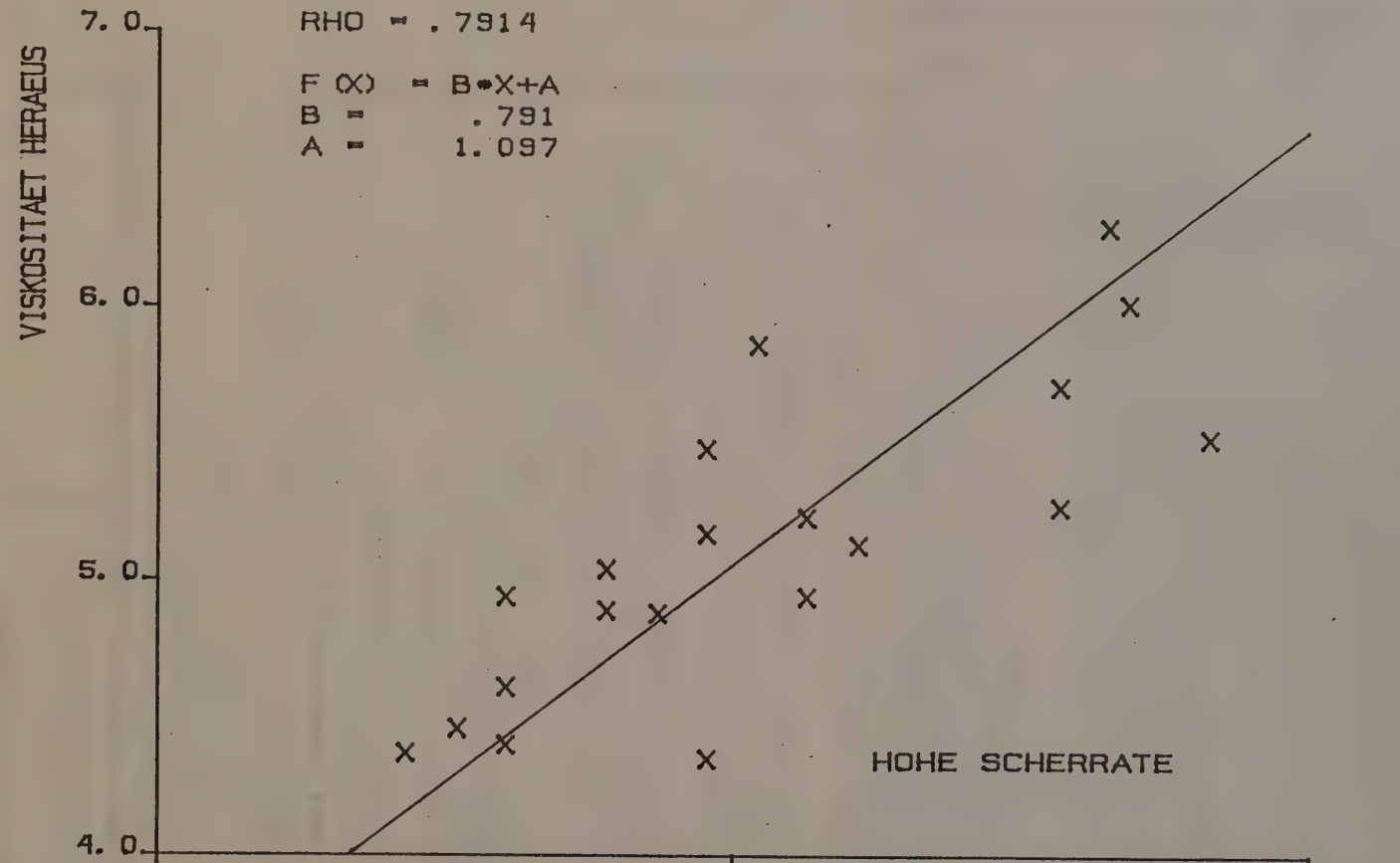



Abb.18

VISKOSITAET PLATTE/KEGEL

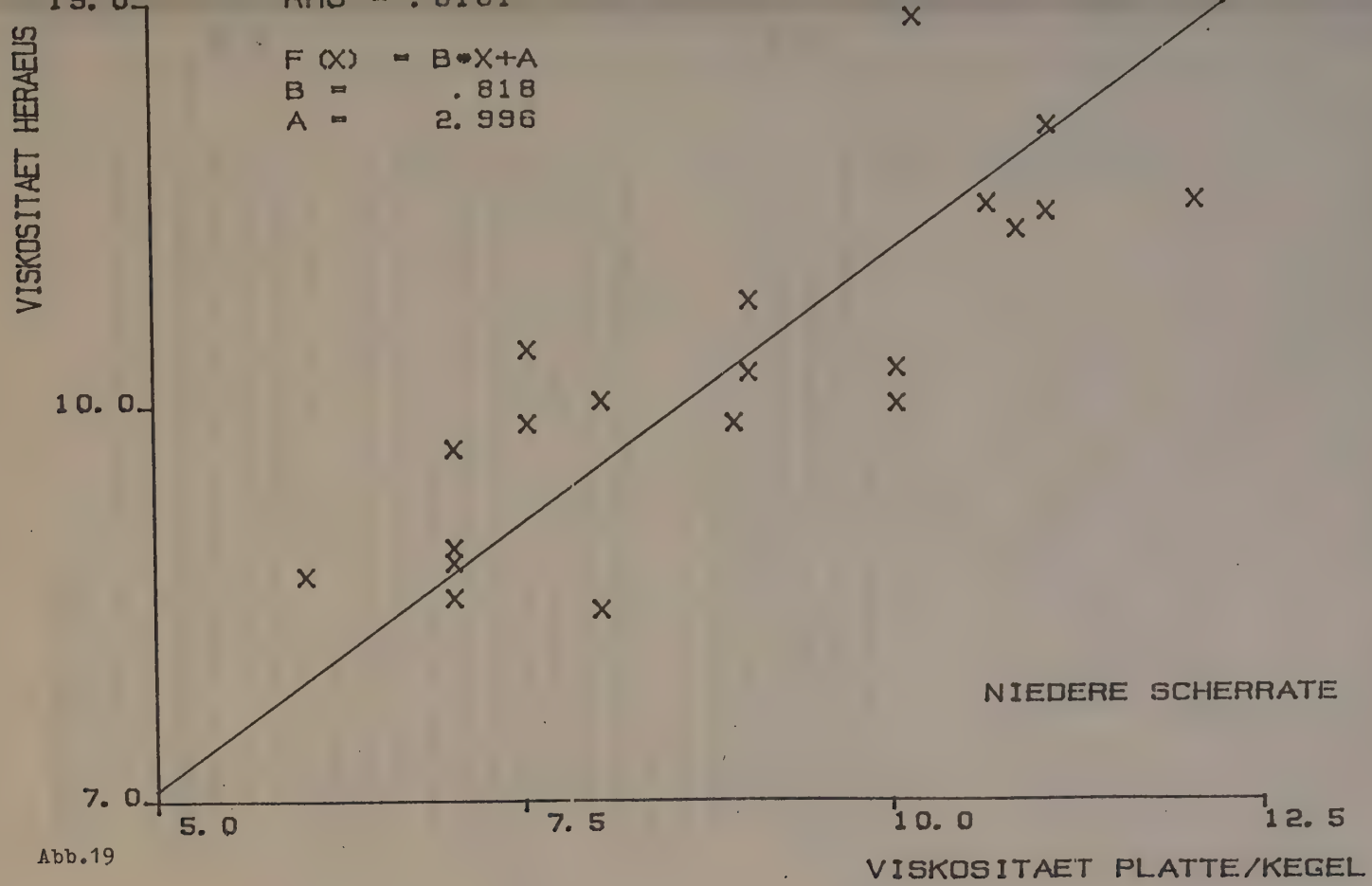

F (X) = B*X+A
B = .818
A = 2.996
VISKOSITAET HERAEUS
15. 0
10. 0
7. 0
5. 0
7. 5
10. 0
12. 5
NIEDERE SCHERRATE
VISKOSITAET PLATTE/KEGEL

Abb.19

Zu Abbildung 20:

Gemäß unter 2.3. aufgeführter Literatur wird ein exponentielles Verhalten zwischen Hämatokrit und Vollblutviskosität angenommen.
Als Modellkurve wird verwendet:

$$F(x) = b \exp(ax) + c$$

Dieses Modell kann nicht linearisiert werden, so daß eine Lösung über Normalgleichungen (129) nicht in Frage kommt.
Indirekt kann jedoch über

$$\frac{d}{dx} F(x) = a F(x) - ac$$

nach Bestimmung von a und c

$$b = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^{n} (d_k - c) \exp(-ax_k)$$

verwendet werden; dabei sind $((x_k, y_k)/1 \leq k \leq n)$ die Koordinaten der Messungen und $(d_k/1 \leq k \leq n)$ die konstanten Koeffizienten des kubischen Splines.

$$f_k(x) = a_k (x-x_k)^3 + b_k (x-x_2)^2 + c_k (x-x_k) + d_k$$

im Intervall $(x_k, x_{k+1})$ für $1 \leq k \leq n-1$ (123).

Dieses Modell hat für beliebige $a > 0$, $b, c \in \mathbb{R}$ den Nachteil, daß für $x = 1$ (also HKT = 1) für die Viskosität ein endlicher Wert angenommen wird, der von den Eingangsdaten abhängt; d.h. die Kurve der Exponentialfunktion schneidet eine gedachte Parallele zur y-Achse beim Wert (HKT = 1) (123).

Ohne etwaige Phasenübergänge beim Viskositätsverhalten des Vollblutes bei Annäherung des HKT gegen 1 zu berücksichtigen, kann ein einfaches Modell mit asymptotischem Verhalten durch folgende Gleichung vermutet

werden:

$$F(x) = a + b \frac{1}{1-x}$$

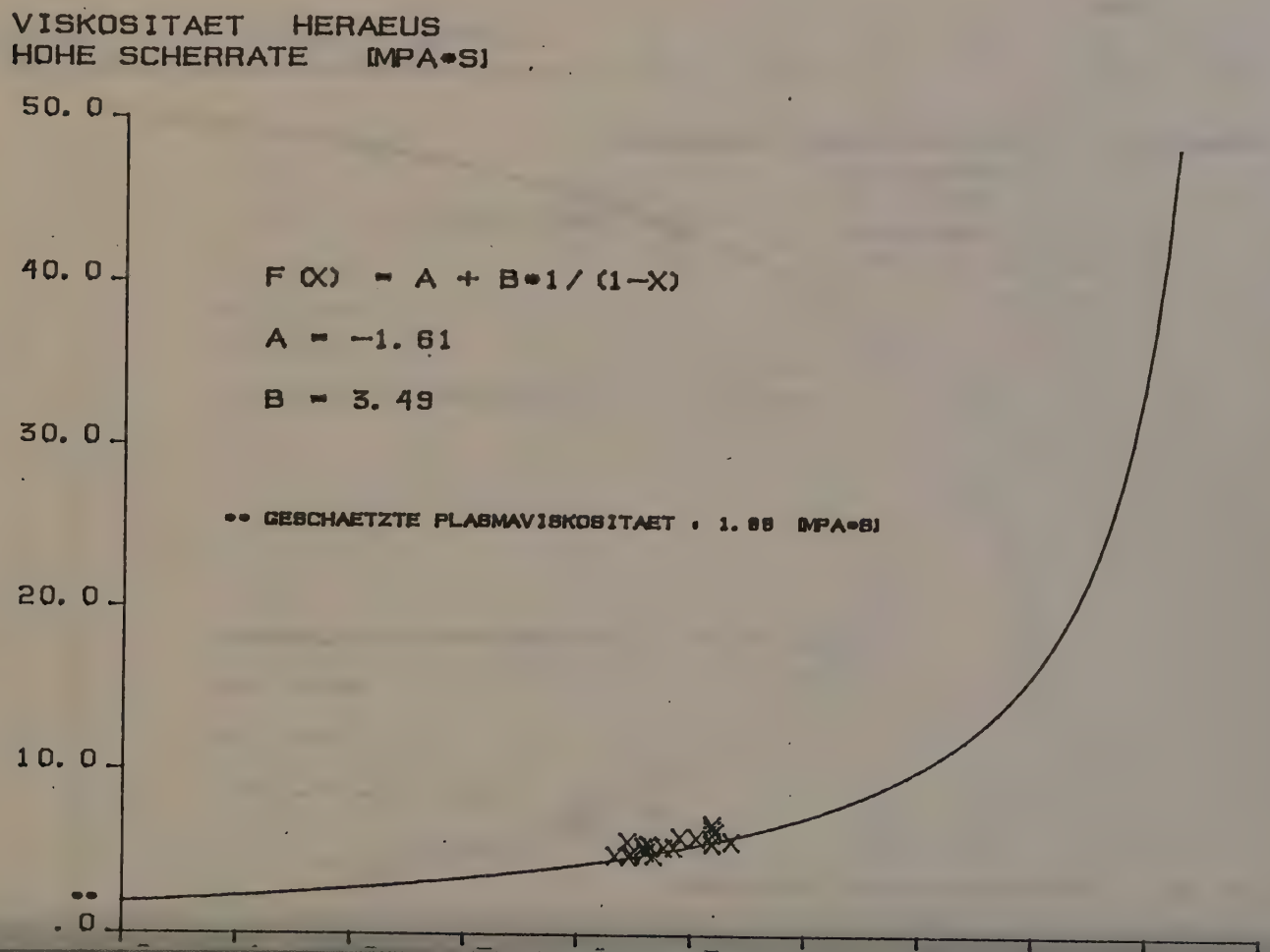
In diesem Fall ist das Problem durch eine einfache Approximationsaufgabe nach der Methode der kleinsten Quadrate zu lösen (123, 129).

Sowohl bei der exponentiell verlaufenden Kurve, wie auch bei der Hyperbel kann eine Abschätzung der Plasmaviskosität mathematisch gewonnen werden (123).

Abb. 20: $F(x) = a + b \frac{1}{1-x}$, Hyperbolischer Kurvenverlauf, geschätzte Plasmaviskosität bei $x = 0$: 1,88 mPa·s, bei $x = 1$ (HKT = 1) nimmt die Viskosität durch das asymptotische Verhalten der Kurve einen unendlichen Wert an.

Abb. 21: Vergleich des exponentiellen und hyperbolischen Kurvenverlaufs bei hoher Scherrate, "HERAEUS"; geschätzte Plasmaviskosität (bei $x = 0$):
Exp. = 1,27 mPa·s
Hyp. = 1,88 mPa·s

Abb. 22: Vergleich des exponentiellen und hyperbolischen Kurvenverlaufs bei hoher Scherrate, "Platte/Kegel"; geschätzte Plasmaviskosität (bei $x = 0$):
Exp. = 2,37 mPa·s
Hyp. = 0,69 mPa·s


VISKOSITAET HERAEUS
HOHE SCHERRATE [MPA*S]
50. 0
40. 0
30. 0
20. 0
10. 0
. 0
F (X) = A + B*1 / (1-X)
A = -1. 61
B = 3. 49
** GESCHAETZTE PLASMAVISKOSITAET : 1. 88 [MPA*S]

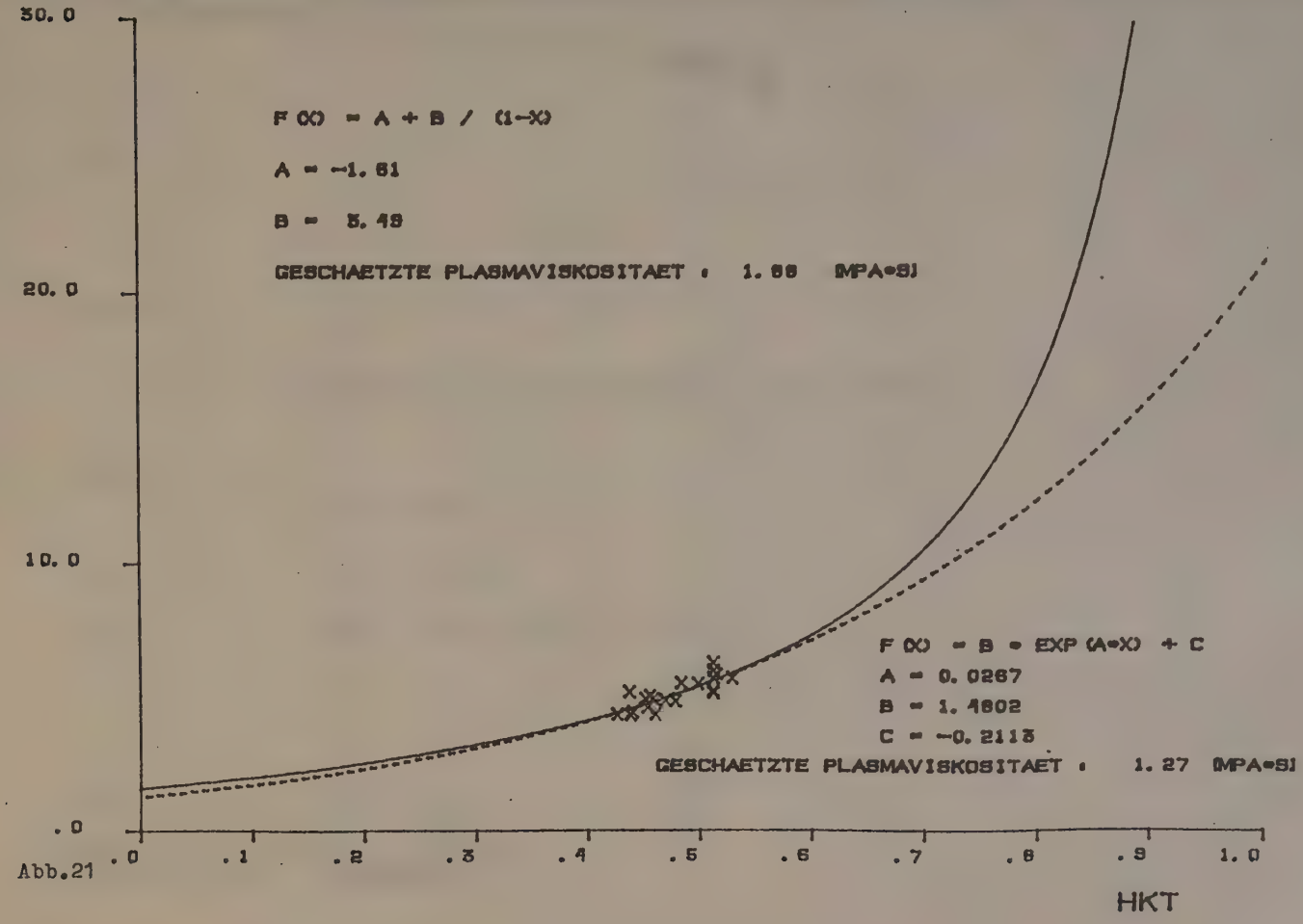
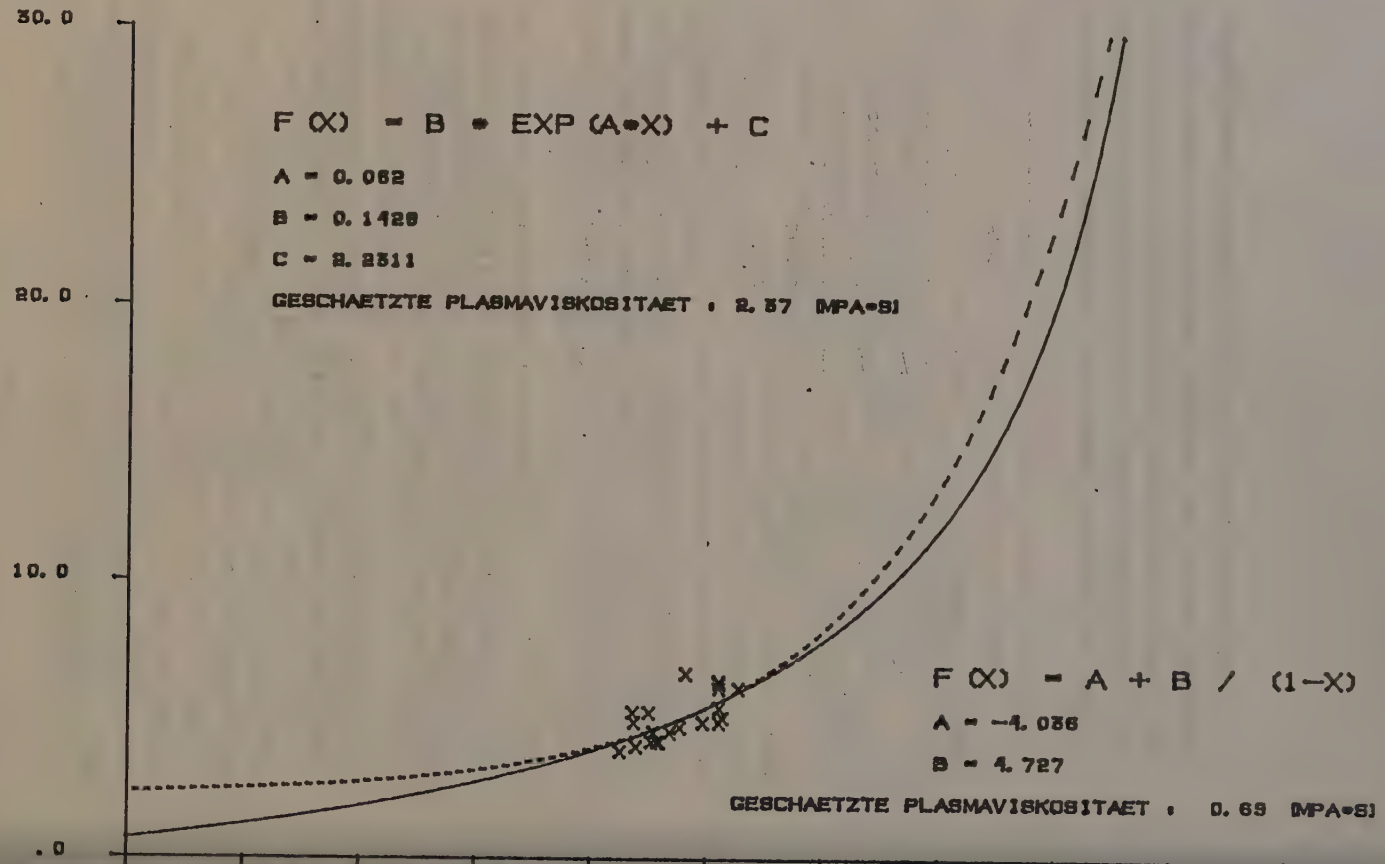

30.0
20.0
10.0
.0
F(X) = A + B / (1-X)
A = -1.61
B = 5.48
GESCHAETZTE PLASMAVISKOSITAET = 1.88 MPA*S
F(X) = B * EXP(A*X) + C
A = 0.0267
B = 1.4602
C = -0.2113
GESCHAETZTE PLASMAVISKOSITAET = 1.27 MPA*S
.0
.1
.2
.3
.4
.5
.6
.7
.8
.9
1.0
HKT

Abb.21

VISKOSITAET PLATTE / KEGEL
HOHE SCHERRATE (MPA*S)



Für beide Kurven wurde die Summe der Abweichungsquadrate bestimmt (SAQ) (267), und es ergaben sich folgende Werte:

SAQ ("HERAEUS"): Exp. = 2,05
Hyp. = 2,05
SAQ (Platte/Kegel): Exp. = 7,42
Hyp. = 7,42

Da jeweils gleiche Werte errechnet wurden, kann daraus nicht abgeleitet werden, welche Funktion unseren Originaldaten mehr entspricht.

Zum Vergleich: In oben aufgeführter Literatur wurde eine Plasmaviskosität von 1,6 $\pm$ 0,2 mPa·s beschrieben (gemessen sowohl mit dem HERAEUS-Kapillarviskometer als auch mit dem Platte/Kegel-Viskometer).

Neben den Messungen bei 37°C mit dem Platte/Kegel-Viskometer wurden auch Messungen bei 25°C durchgeführt. In der folgenden Tabelle sind Mittelwerte und Standardabweichungen aufgeführt:

| Platte/Kegel | niedere Scherrate | hohe Scherrate | |
|---|---|---|---|
| 37°C | E (x) = 10,27<br>SDV (x) = 1,18 | E (x) = 5,63<br>SDV (x) = 0,96 | mPa·s |
| 25°C | E (x) = 15,50<br>SDV (x) = 2,74 | E (x) = 7,82<br>SDV (x) = 0,60 | mPa·s |

Die Meßwerte wurden nach dem t-Test für paarige Stichproben und Wilcoxon-Test (267) ausgewertet: Sowohl bei der niederen, wie auch bei der hohen Scherrate war ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Temperaturmessungen festzustellen. Das Signifikanzniveau be-

trug bei der niederen Scherrate 2p = 0,0029, bei der hohen Scherrate 2p = 0,0006 (t-Test). Die Irrtumswahrscheinlichkeit beim Wilcoxon-Test für paarige Stichproben war beide Male kleiner 0,001.

Damit konnte aufgezeigt werden, daß die Vollblutviskosität von der Temperatur abhängig ist, was oben aufgeführter Literatur entspricht (vor allem 255).

Die Viskosität lag bei niederer Scherrate bei 25°C im Mittel um 5,23 mPa•s, bei hoher Scherrate bei 25°C um 2,19 mPa•s höher als bei 37°C.

Um nun einen Vergleich des "Platte/Kegel"-Viskometers bei 25°C mit dem "HERAEUS"-Kapillarviskometer (mißt auch bei 25°C) herstellen zu können, wurde wiederum die Strukturgerade (nach 128) errechnet (siehe Abb. 23 und 24).

Dabei zeigte sich, daß die beiden Geräte bei den hohen Scherraten positiv miteinander korrelieren ($\varrho$ = 0,6618), jedoch weniger stark als bei den vorherigen Messungen Platte/Kegel (37°C): "HERAUES" (25°C). Bei den niederen Scherraten ergab sich überraschenderweise eine negative Korrelation, die nicht verwertet werden konnte (siehe Diskussion).

Das Platte/Kegel-Gerät mißt bei 25°C, bei niederer Scherrate, eine im Mittel um 4,72 mPa•s höhere, bei hoher Scherrate eine im Mittel um 2,36 höhere Viskosität als das HERAEUS-Kapillarviskometer bei den jeweiligen Schergradbereichen.

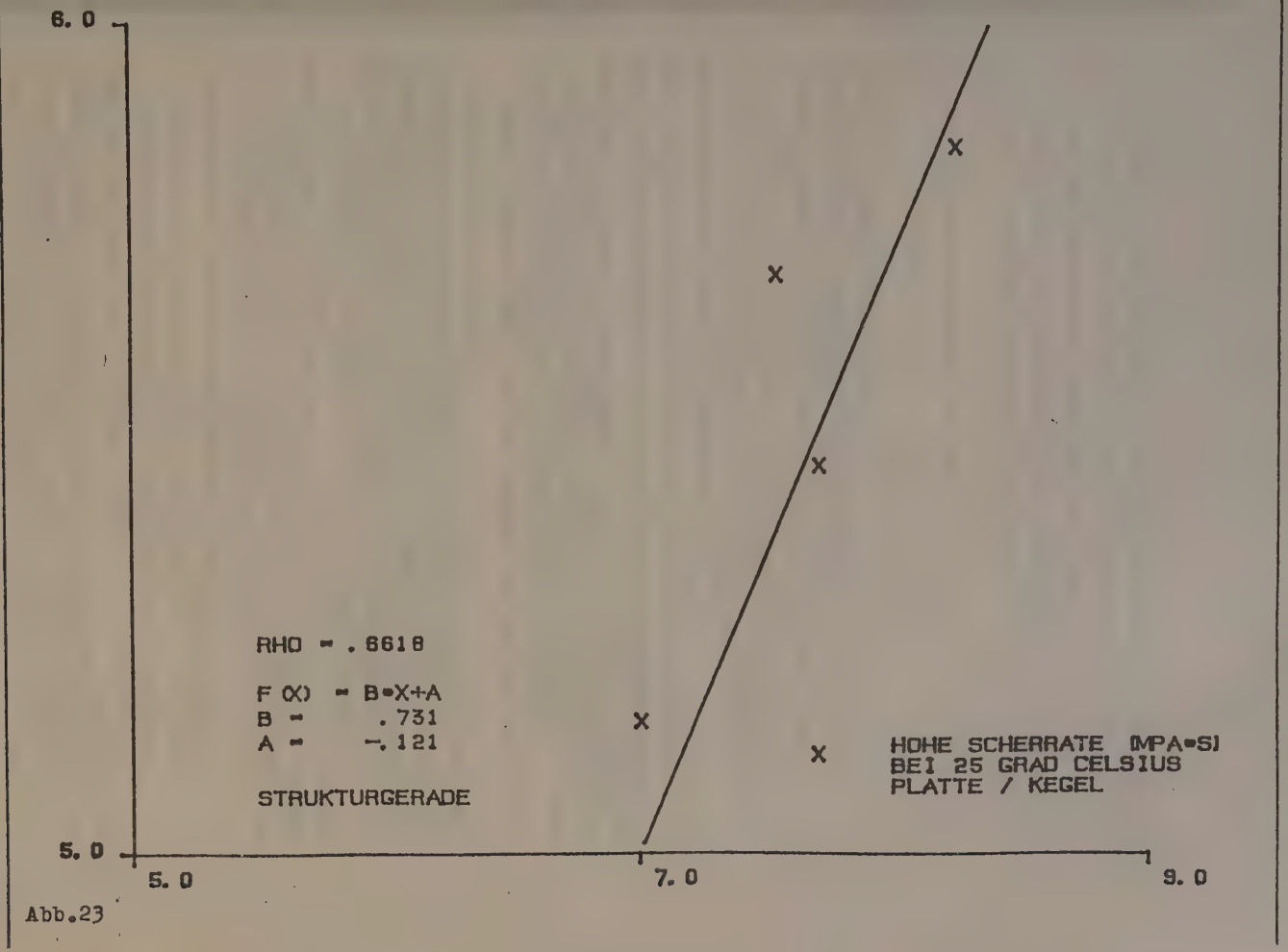
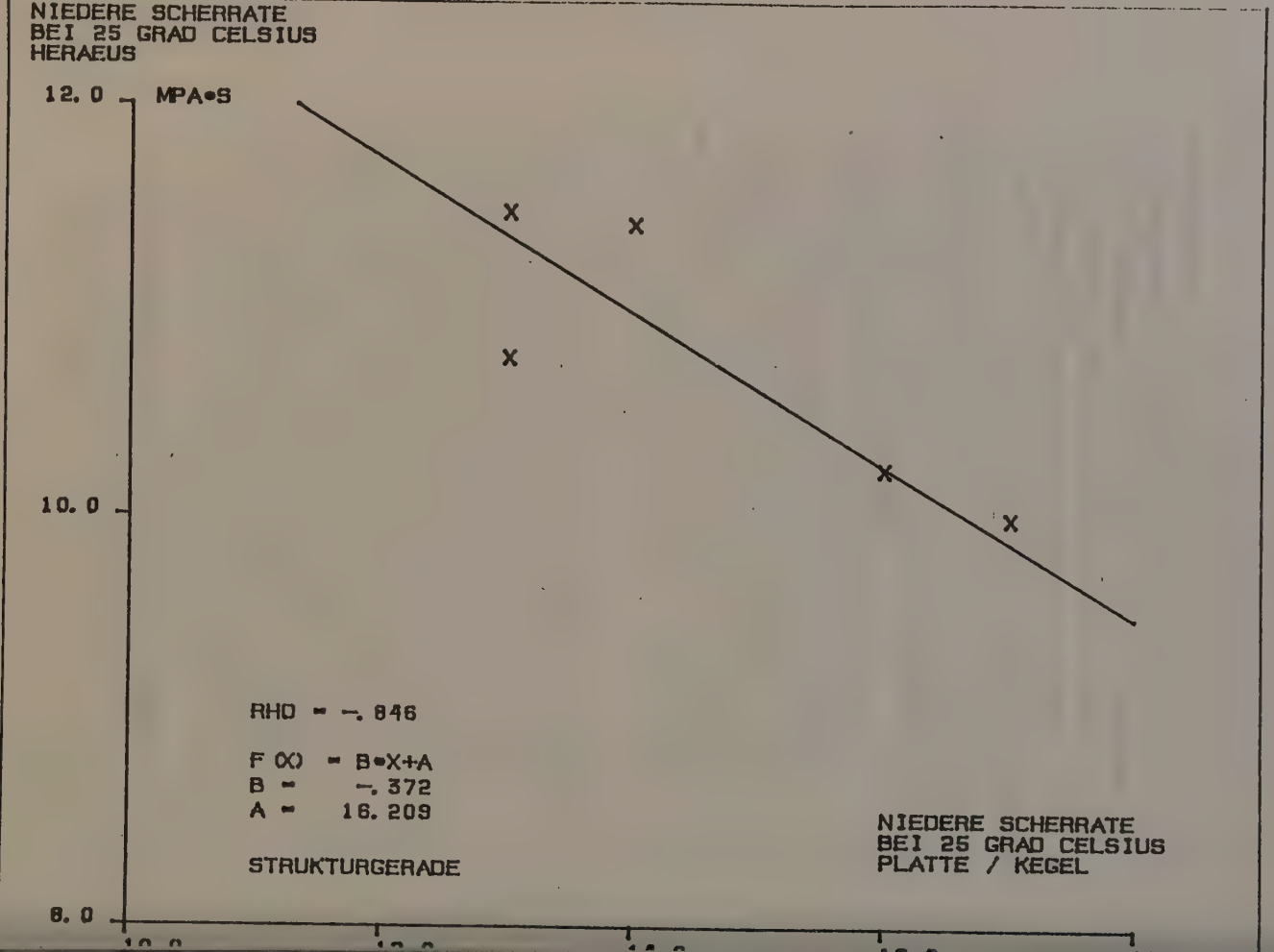

6.0
5.0
5.0
7.0
9.0
RHO = .6618
F(X) = B*X+A
B = .731
A = -.121
STRUKTURGERADE
HOHE SCHERRATE (MPA*S)
BEI 25 GRAD CELSIUS
PLATTE / KEGEL

Abb.23


NIEDERE SCHERRATE
BEI 25 GRAD CELSIUS
HERAEUS
12.0
MPA•S
10.0
8.0
RHO = -.846
F(X) = B•X+A
B = -.372
A = 16.209
STRUKTURGERADE
NIEDERE SCHERRATE
BEI 25 GRAD CELSIUS
PLATTE / KEGEL

## 3.2. Rauchversuche

### 3.2.1. Versuchsplanung und -aufbau der 1. Studie

Fünf männlichen und fünf weiblichen Studenten wurden etwa 30 ml Blut abgenommen. Die Versuchspersonen waren nüchtern und hatten vorher nicht geraucht (12-stündige Nahrungs- und Zigarettenkarenz). Die Blutabnahme erfolgte morgens um 9.00 Uhr im Sitzen nach etwa 15minütiger sitzender Ruhepause. Die Blutabnahme erfolgte durch Punktion einer Cubitalvene mittels einer Einmalkanüle, Größe 0,90 x 38 mm, L 1 L; das Blut wurde ohne Aspiration in zwei 10 ml fassende EDTA-beschichtete Polystrol-Röhrchen abgetropft (zur Viskositätsmessung, Hämatokritbestimmung und für den Glasperlentest), weiterhin wurden 4 ml Blut mit 1 ml Zitrat versetzt (für den Glasperlen- und Plättchenaggregation-Test).

Nach der Blutabnahme begannen die Probanden mit dem Scheinrauchen. Hierfür ahmten sie in der gleichen zeitlichen Abfolge wie beim anschließenden Echt-Rauchen (s.u.) das Zigarettenrauchen mit einer nicht brennenden Zigarette nach. Nach 25 Minuten Scheinrauchen wurde erneut eine Cubitalvene punktiert und nach dem gleichen Modus wie oben beschrieben 30 ml Blut abgenommen.
Gleich danach begannen die Probanden mit dem Rauchen der Einheitszigarette E 76 mit einem durchschnittlichem Nikotingehalt von 0,8 mg und Kondensatgehalt von 14,5 mg. Der Rauch der Zigarette wurde zwei mal pro Minute tief etwa 2 Sekunden lang inhaliert. Inhaliert wurden etwa 35 ml (durchschnittliches Saugvolumen, mundvoll). Eine Zigarette wurde 5 Minuten lang geraucht, von einer Länge von 8,5 cm bis zu einer Länge von ca. 4 cm. Im ganzen wurden 5 Ziga-

retten inhaliert in einer Zeit von 25 Minuten. Nach dem Rauchen wurden zum dritten Mal 30 ml Blut abgenommen. Der ganze Versuch wurde am sitzenden Probanden durchgeführt. Die Studenten waren 19-29 Jahre alt ($\bar{x}$ = 24,6 $\pm$ 3,3), 8 davon waren mittelstarke Raucher (20 Zigaretten/Tag), 2 davon Nichtraucher.

Die Viskosität wurde mit dem "HERAEUS-Kapillarviskometer" der Firma Christ-GmbH (264) bei zwei verschiedenen Scherraten (einer hohen von 858 $s^{-1}$ und einer niederen von 42 $s^{-1}$) bestimmt. Im Vergleich zu den oben beschriebenen Viskositätsbestimmungen wurde das Gerät für diesen Versuchsteil auf zwei neue Eichflüssigkeiten eingestellt, nämlich auf 4 und 8 mPa·s. Diese Umstellung des Gerätes sollte nach den Angaben der Herstellerfirma eine genauere Viskositätsmessung erlauben. Die in Abb. 24 angegebene Korrelation beider Eichungen wurde von der Firma erstellt.

Für jeden Viskositätswert wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

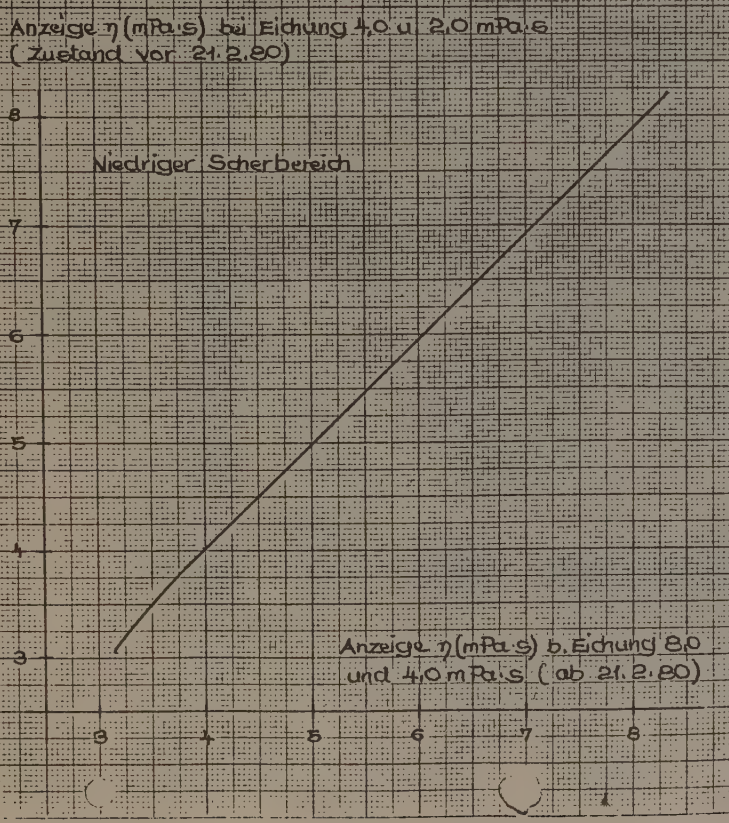
Der Hämatokritwert wurde mit einer Mikrohämatokritzentrifuge (5 min bei 5000 U/min) ermittelt. ("Heparinised Tubes" von Hawkley and Sons Ltd., London und "Mikrozentrifuge", Beckmann). Der Hämatokrit wurde ebenfalls doppelt bestimmt.

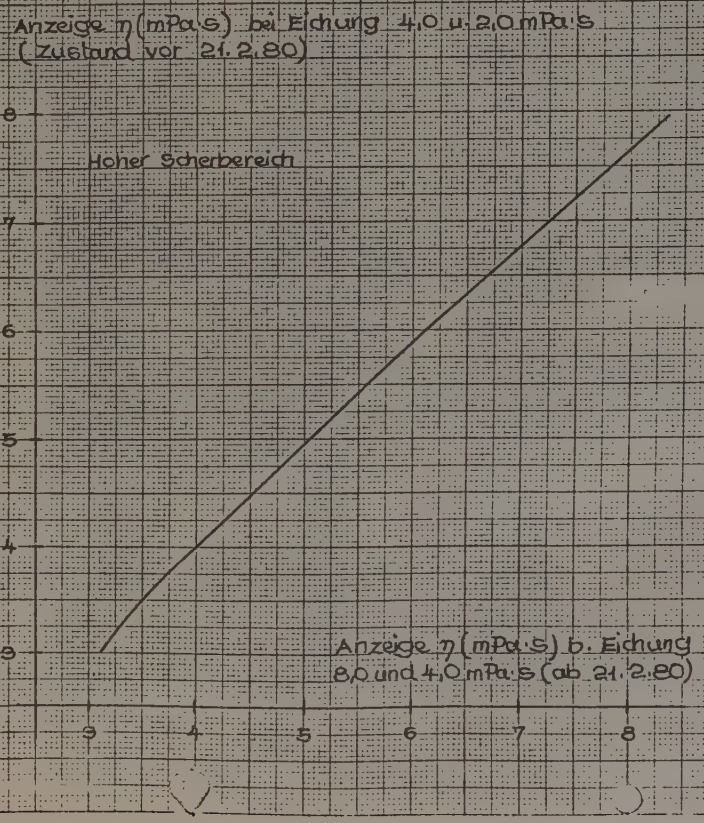
Das Ausmaß der Plättchenaggregation wurde im Plättchenaggregationstest (PAT I) nach Breddin (52, 51) (Auswertung mit Zwischenstufen nach Modifikation von Marshall (206)) ermittelt. Der PAT wurde nach folgenden Beurteilungskriterien ausgewertet:

# HC-Viscometer (Geräte-Nr. 85044)

25.2.80 Kr.

## Zuordnung der Meßwerte bei Eichung mit 4,0 bzw. 2,0 mPa·s und 8,0 bzw. 4,0 mPa·s



Stufe 1: nur Einzelthrombozyten, keine Aggregate
Stufe 2: kleinere, lockere Aggregate (mit unterschiedlich ausgebreiteten Thrombozyten)
Stufe 3: größere, dichtere Aggregate (mit verklumpten Thrombozyten), mit zahlreichen Einzelthrombozyten
Stufe 4: große dichte Aggregate, wenig Einzelthrombozyten
Stufe 5: keine Einzelthrombozyten, nur große dichte Aggregate.

Die drei Stadien - Blut vor Rauchen, nach Scheinrauchen und nach Rauchen - wurden im PAT blind ausgewertet.

PAT I-Testdurchführung:

In 10 ml Luer-Spritzen wurde 1 ml Zitrat 3,8% vorgelegt und Blut auf 10 ml aufgezogen. Plättchenreiches Plasma wurde gewonnen durch Spontansedimentation (ca. 45 min). War die Sedimentation zu langsam, konnte einmal, im äußersten Fall zweimal, 5 min bei 1000 u/min zentrifugiert werden. Die Aufbewahrung von Blut und plättchenreichem Plasma erfolgt in Polystrol-Plastik-Einmalzentrifugenbechern.

Zur Rotation gab man 1,5 ml des PRP in ein silikonisiertes 20 ml-Meßkölbchen und rotierte 10 min bei 20 U/min im Wasserbad bei 37°C. Der Inhalt des Kölbchens wurde verdünnt, indem man ihn in einen Plastikzentrifugenbehälter mit 4 ml einer Lösung von NaCl 0,9% (9 Teile) und Na-Zitrat 3,8% (1 Teil) kippte. Anschließend wurde je ein Plastik-Objektträger 30 min lang mit dem Präparat überschichtet. Die Objektträger wurden mehrmals kräftig in oben beschriebener NaCl-Zitratlösung gespült und nach 5 min Fixation in 40%igem Formalin vorsichtig mit Aqua dest. abgespült. Zur besse-

ren Farbaufnahme wurden die Präparate 5 min in $KMnO_4$ oxydiert und 1 h Giemsa gefärbt (20 ml Giemsa-Stammlösung und 80 ml Aqua dest.). Nach $KMnO_4$ und Giemsa wurde jeweils unter fließendem Leitungswasser gut gespült. Die Auswertung erfolgte unter dem Lichtmikroskop (Objektiv 16 fach) in 5 Stufen, wie oben angegeben.

Die Thrombozytenretention wurde mit dem "Glasperlentest" nach Marshall bestimmt (217):

Technische Hilfsmittel:

1. Glasröhrchen 1 cm Ø
   10 cm lang, am unteren Ende mit einem frittenartigen 1,5 cm langen und 1 mm Ø Auszug.
2. Glasperlen aus Kristallglas
   ca. 1 mm Ø der Firma Dragon
3. Glastrichter zum Einfüllen der Glasperlen
4. Zentimetermaß zum Markieren der Röhrchen auf 3 cm Glasperlenfüllung
5. Filterplättchen 3 mm dick, 10 mm Ø aus Jenaer Glas, von der Fa. Schott, Mainz
   Bestell-Nr. 106 a/DO/10 Dm
   25/151/00 38361
6. Stative mit Klammerhaltern zum Befestigen der Röhrchen

Reagenzien

1. Natriumzitrat-Lösung 3,13 g = 3,8% der Fa. Delta-Pharma GmbH
2. Thrombocell 1000-Thrombozytenzählgerät

Methode:

1. Blutprobe
   Abnahme in 10 ml Luerspritzen, die in 10 ml EDTA-Röhrchen der Fa. Greiner umgefüllt werden (10 ml Blut).
   Oder: Abnahme in 10 ml Luerspritzen, in denen 2 ml Na-Zitrat (3,8%) vorgelegt sind; umgefüllt wird in laborübliche Kunststoffröhrchen (2 ml Zitrat + 8 ml Blut).
2. Durchführung
   Die Proben werden 1 h bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann in verschlossenen Röhrchen 10 min mit Hilfe eines Mischautomaten langsam gedreht. Nach Ablauf der Zeit werden 2 ml jeder Blutprobe in die Röhrchen mit den Glasperlen pipettiert. Nach einer Wartezeit von 10 min werden die Röhrchen mit dem Filtrat erneut 10 min gemischt. Die Proben werden anschließend in der Zentrifuge Cellfuge 50 in 2,5 ml Plastikröhrchen wie folgt vorbereitet und zentrifugiert:
   1 ml Tropolaxol, Zellisolierungslösung der Firma Contravers, werden mit 0,1 ml Blut versetzt und 3 min bei 1500 U/min zentrifugiert. Die Weiterverdünnung erfolgte mit einem Pipettierautomaten. 0,2 ml aus dem Überstand der zentrifugierten Probe werden mit 8 ml NaCl verdünnt und hieraus die Thrombozyten gezählt (mittels Thrombozytenzähler Thrombocell 1000).

Vor und nach der Passage wird die Thrombozytenzahl mit einem "Contraves-Thrombocell-1000-Gerät" gemessen. Auch bei diesem Test wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Die Lipoproteine wurden mittels einer Lipidelektrophorese des Typs "Lipidophor, All in 12" der Firma "Immuno Diagnostika GmbH" bestimmt (Doppelbestimmung). In dieser Agaroseelektrophorese wandern bei einem pH von 8,6 die LDL in der Position der Beta-Globuline, die HDL mit $Alpha_1$-Mobilität und die VLDL in der Position der $Alpha_2$-Globuline. Die Chylomikronen wandern nicht und bleiben an der Auftragsstelle liegen. Mit einem Präzisions-Densitometer wurden die Lipoproteinbanden quantitativ ausgewertet und dokumentiert.

| Probanden Nr. (Männer: 1-5 Frauen: 6-10) | | Hämatokrit Vol% | Visk. hohe SR mPa·s | Visk. niedere SR mPa·s |
|---|---|---|---|---|
| 1 | I | 50,0 | 5,69 | 6,99 |
| | II | 50,0 | 5,50 | 6,92 |
| | III | 50,0 | 5,32 | 6,65 |
| 2 | I | 50,0 | 5,73 | 7,06 |
| | II | 52,1 | 6,27 | 7,65 |
| | III | 51,4 | 5,94 | 7,21 |
| 3 | I | 51,4 | 6,15 | 7,59 |
| | II | 52,1 | 6,28 | 7,83 |
| | III | 50,7 | 6,26 | 7,87 |
| 4 | I | 51,8 | 6,14 | 7,93 |
| | II | 52,8 | 6,19 | 8,18 |
| | III | 52,5 | 6,49 | 8,42 |
| 5 | I | 50,0 | 5,71 | 7,03 |
| | II | 50,0 | 5,68 | 7,03 |
| | III | 53,6 | 6,50 | 8,05 |
| 6 | I | 40,4 | 4,28 | 5,72 |
| | II | 40,7 | 4,26 | 5,33 |
| | III | 41,7 | 4,42 | 5,52 |
| 7 | I | 43,3 | 4,59 | 5,78 |
| | II | 44,1 | 4,62 | 5,80 |
| | III | 41,8 | 4,45 | 5,55 |
| 8 | I | 43,0 | 4,41 | 5,45 |
| | II | 44,0 | 4,65 | 5,75 |
| | III | 43,4 | 4,65 | 5,65 |
| 9 | I | 42,0 | 4,66 | 5,64 |
| | II | 43,3 | 4,68 | 5,72 |
| | III | 45,2 | 5,24 | 6,51 |
| 10 | I | 40,6 | 4,25 | 5,02 |
| | II | 40,6 | 4,22 | 5,05 |
| | III | 40,0 | 4,32 | 5,19 |

Mittelwert und Standardabweichung s.u.

| Probanden Nr. (Männer: 1-5 Frauen: 6-10) | | retinierte Thrombozyten EDTA-Blut x 1000 | retinierte Thrombozyten Zitrat-Blut x 1000 | Plättchen-Aggregations-Test in Stufen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | I | 31,5 | 144,0 | 3 |
| | II | 47,0 | 170,0 | 3 |
| | III | 33,5 | 182,0 | 4 |
| 2 | I | 31,0 | 179,5 | 3 |
| | II | 44,0 | 161,0 | 2 |
| | III | 54,0 | 176,5 | 2,75 |
| 3 | I | 40,0 | 150,5 | 2,5 |
| | II | 28,0 | 147,0 | 2 |
| | III | 6,5 | 155,5 | 2,5 |
| 4 | I | 39,0 | 84,0 | 2,5 |
| | II | 31,0 | 88,0 | 2,5 |
| | III | 9,5 | 82,5 | 2,5 |
| 5 | I | 41,0 | 126,0 | 2,5 |
| | II | 38,0 | 134,5 | 2,5 |
| | III | 72,5 | 149,0 | 4 |
| 6 | I | 28,0 | 146,5 | 3 |
| | II | 28,0 | 141,0 | 2 |
| | III | 51,0 | 161,5 | 2 |
| 7 | I | 25,0 | 111,0 | 2,25 |
| | II | 55,0 | 111,5 | 2 |
| | III | 50,0 | 124,0 | 3,5 |
| 8 | I | 60,0 | 191,0 | 2 |
| | II | 58,5 | 154,5 | 2 |
| | III | 16,0 | 172,5 | 2,5 |
| 9 | I | 37,0 | 142,0 | 1,5 |
| | II | 17,5 | 146,0 | 1,5 |
| | III | 58,5 | 152,5 | 2 |
| 10 | I | 44,0 | 96,5 | 3,5 |
| | II | 68,0 | 114,0 | 3,5 |
| | III | 43,0 | 109,5 | 4 |

Mittelwert und Standardabweichung s.u.

| Probanden Nr. (Männer: 1-5 Frauen: 6-10) | | Alpha Lipoprot. % | prä-Beta Lipoprot. | Beta Lipoprot. |
|---|---|---|---|---|
| 1 | I | 21,30 | 14,05 | 64,65 |
| | II | 22,70 | 13,75 | 63,55 |
| | III | 34,20 | 11,80 | 53,45 |
| 2 | I | 46,20 | 6,10 | 53,00 |
| | II | 43,80 | 6,95 | 49,25 |
| | III | 43,70 | 7,90 | 48,00 |
| 3 | I | 44,55 | 5,00 | 52,15 |
| | II | 41,35 | 5,30 | 51,85 |
| | III | 46,05 | 5,05 | 48,90 |
| 4 | I | 10,75 | 21,50 | 67,35 |
| | II | 12,25 | 34,25 | 62,45 |
| | III | 10,75 | 21,50 | 67,35 |
| 5 | I | 47,45 | 4,95 | 47,60 |
| | II | 47,25 | 4,95 | 47,80 |
| | III | 48,55 | 3,55 | 47,90 |
| 6 | I | 52,15 | 0 | 47,85 |
| | II | 52,60 | 0,70 | 46,70 |
| | III | 54,55 | 2,30 | 43,05 |
| 7 | I | 65,40 | 5,45 | 29,15 |
| | II | 62,85 | 6,30 | 29,45 |
| | III | 63,50 | 7,80 | 28,10 |
| 8 | I | 52,90 | 0,80 | 46,30 |
| | II | 51,35 | 1,35 | 46,60 |
| | III | 51,80 | 1,25 | 46,75 |
| 9 | I | 45,85 | 1,25 | 52,80 |
| | II | 45,45 | 3,35 | 51,20 |
| | III | 46,50 | 2,60 | 50,60 |
| 10 | I | 60,80 | 5,60 | 33,60 |
| | II | 61,95 | 2,05 | 35,45 |
| | III | 58,80 | 5,75 | 35,45 |

Mittelwert und Standardabweichung s.u.

3.2.2. Ergebnisse

In den vorhergehenden Tabellen sind die Meßwerte aufgeführt.

I = vor Rauchen
II = nach Scheinrauchen
III = nach Rauchen

Acht der zehn Probanden zeigten spätestens nach der vierten Zigarette allgemeine Zeichen von Übelkeit und wahrscheinlich stark erhöhtem Sympathikotonus. Dazu gehörten Blässe der Haut mit Frösteln und erhöhter Schweißsekretion, vereinzelt Brechreize, leichter Schwindel, feinschlägiger Tremor der Hände und Finger, Tachykardie und allgemeine Schwäche. Die Probanden erholten sich bereits nach etwa 10 Minuten wieder (Frühstück!). Alle Probanden waren der Meinung, daß in der beschriebenen zeitlichen Abfolge keinesfalls mehr als 5 Zigaretten nüchtern geraucht werden könnten.

Alle statistisch-mathematischen Ergebnisse wurden mit dem t-Test für paarige Stichproben nach Student ermittelt, außer es ist ein anderes Testverfahren angegeben (267).

Hämatokrit: Der Hämatokrit stieg bereits nach dem Scheinrauchen um 0,72 Vol% signifikant an ($2p = 0{,}0082$, also $p < 0{,}01$), nach dem Rauchen konnte keine signifikante Änderung mehr festgestellt werden (siehe Diskussion).

| | vor Rauchen | nach Scheinrauchen | nach Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 46,25 | 46,97 | 47,03 % |
| SDV (x) | 4,75 | 4,89 | 5,12 |

Viskosität ("HERAEUS"-Kapillarviskometer): Nur bei der hohen Scherrate (858 $s^{-1}$) stieg die Viskosität des Vollblutes nach dem Rauchen (im Vergleich zum Zustand vor Scheinrauchen) minimal im Mittel um 0,2 mPa·s an. Diese Erhöhung war nicht signifikant ($2p = 0{,}08$, also $p > 0{,}05$).

niedere Scherrate:

| | vor Rauchen | nach Scheinrauchen | nach Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 6,42 | 6,52 | 6,66 mPa·s |
| SDV (x) | 1,00 | 1,13 | 1,18 |

hohe Scherrate:

| | vor Rauchen | nach Scheinrauchen | nach Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 5,16 | 5,23 | 5,35 mPa·s |
| SDV (x) | 0,78 | 0,84 | 0,88 |

Thrombozyten-Retention bei EDTA-Blut (im Glasperlentest): Es konnte weder eine auffällige noch signifikante Veränderung der Thrombozyten-Retention festgestellt werden.

retinierte Thrombozyten x 1000:

| | vor Rauchen | nach Scheinrauchen | nach Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 37,65 | 41,50 | 39,45 |
| SDV (x) | 9,96 | 15,89 | 22,34 |

Thrombozyten-Retention bei Zitrat-Blut (im Glasperlentest): Beim Zitrat-Blut konnte eine signifikante Erhöhung der Thrombozytenretention nach dem Rauchen im Vergleich zum Zustand nach Scheinrauchen gemessen werden. Es wurden im Mittel 10 000 Thrombozyten pro $mm^3$ mehr auf den Glasperlen retiniert ($2p = 0{,}0064$, also $2p < 0{,}01$). Während nach dem Scheinrauchen 75,49% der Thrombozyten retiniert wurden, kam es nach dem Rauchen zu einer Retention von 77,74% der Thrombozyten. Nach dem Rauchen wurden also 2,25% mehr Thrombozyten retiniert als vor dem Rauchen.

retinierte Thrombozyten x 1000:

| | vor Rauchen | nach Scheinrauchen | nach Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 137,10 | 136,75 | 146,55 |
| SDV (x) | 33,85 | 25,28 | 31,89 |

Thrombozytenaggregation (PAT I): Die Plättchenaggregation war nach dem Rauchen im Vergleich zum Zustand nach Scheinrauchen signifikant verstärkt ($p < 0{,}001$). Hier wurde bei der Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeiten der Wilcoxon-Test für paarige Stichproben angewendet. Für den t-Test waren die Voraussetzungen nicht erfüllt. Anstieg der Stufen im PAT um im Mittel 0,5 Stufen.

Lipoproteine (Lipidelektrophorese): Weder bei den HDL, noch bei den VLDL waren Veränderungen zu beobachten. Bei den LDL war ein leichtes Absinken um 2,49% der Gesamtlipoproteine nach Rauchen im Vergleich zum Zustand vor Scheinrauchen zu beobachten. Diese Veränderung war jedoch auch nicht signifikant ($2p = 0{,}068$; also $p > 0{,}05$). Ebenso ergab die Austestung des Arterio-

sklerose-Index ß/α bzw. α/ß keine Signifikanz.

Alpha-Lipoproteine:

| | vor Rauchen | nach Scheinrauchen | nach Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 44,73 | 44,15 | 45,84 % |
| SDV (x) | 16,73 | 15,94 | 14,79 |

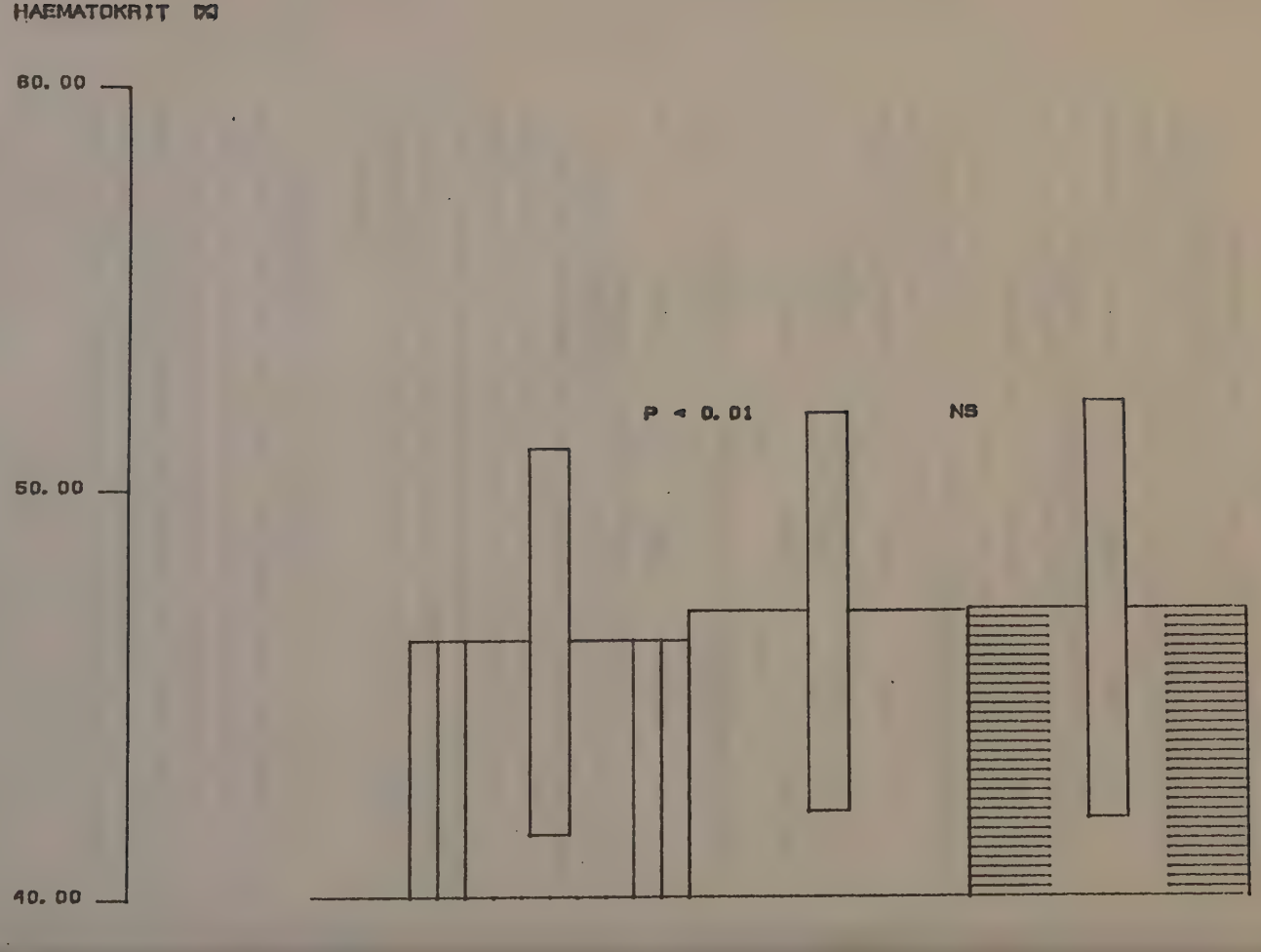
Prä-Beta-Lipoproteine:

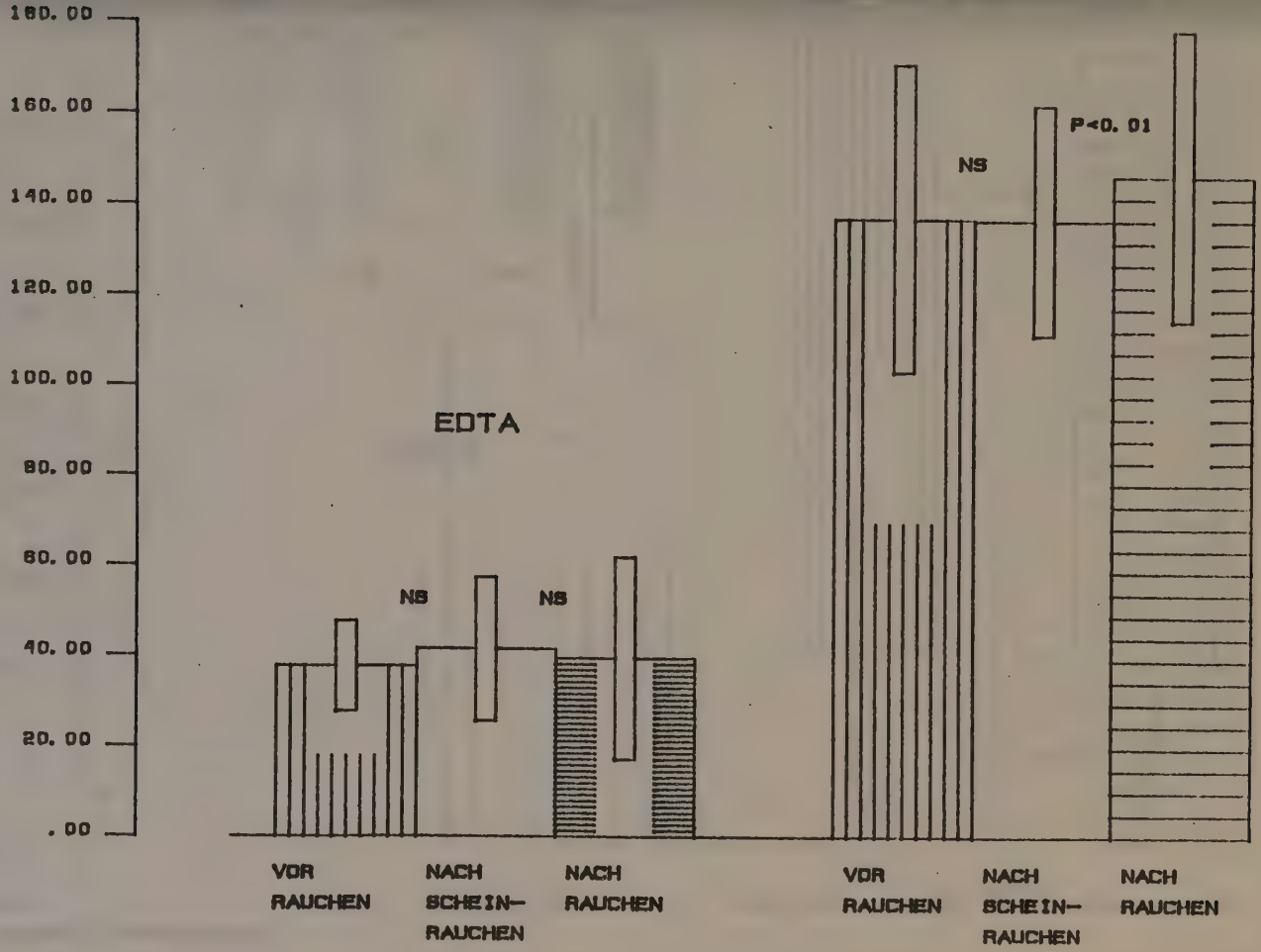
| | vor Rauchen | nach Scheinrauchen | nach Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 6,47 | 7,89 | 6,95 % |
| SDV (x) | 6,59 | 9,98 | 6,02 |

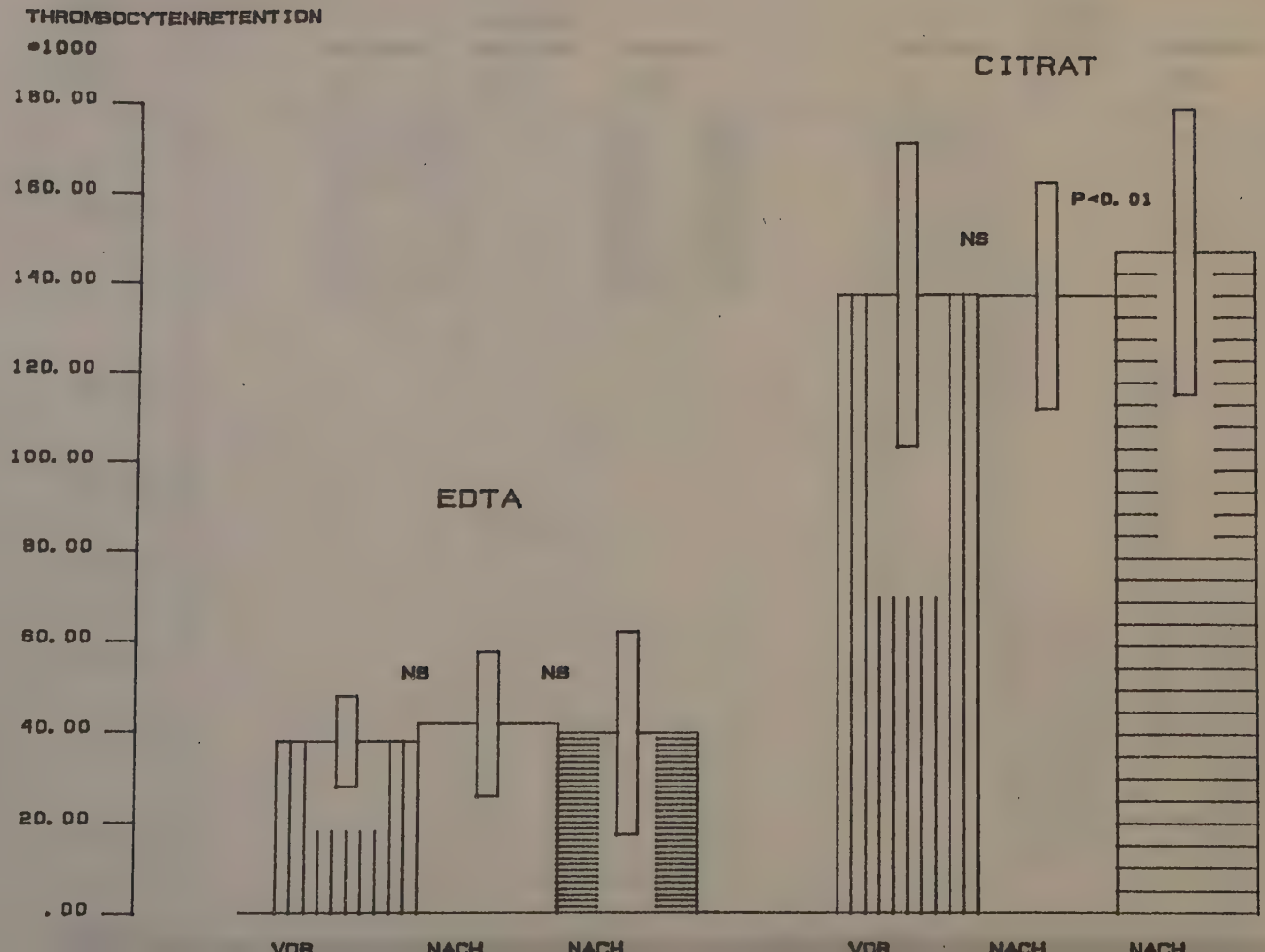
Beta-Lipoproteine:

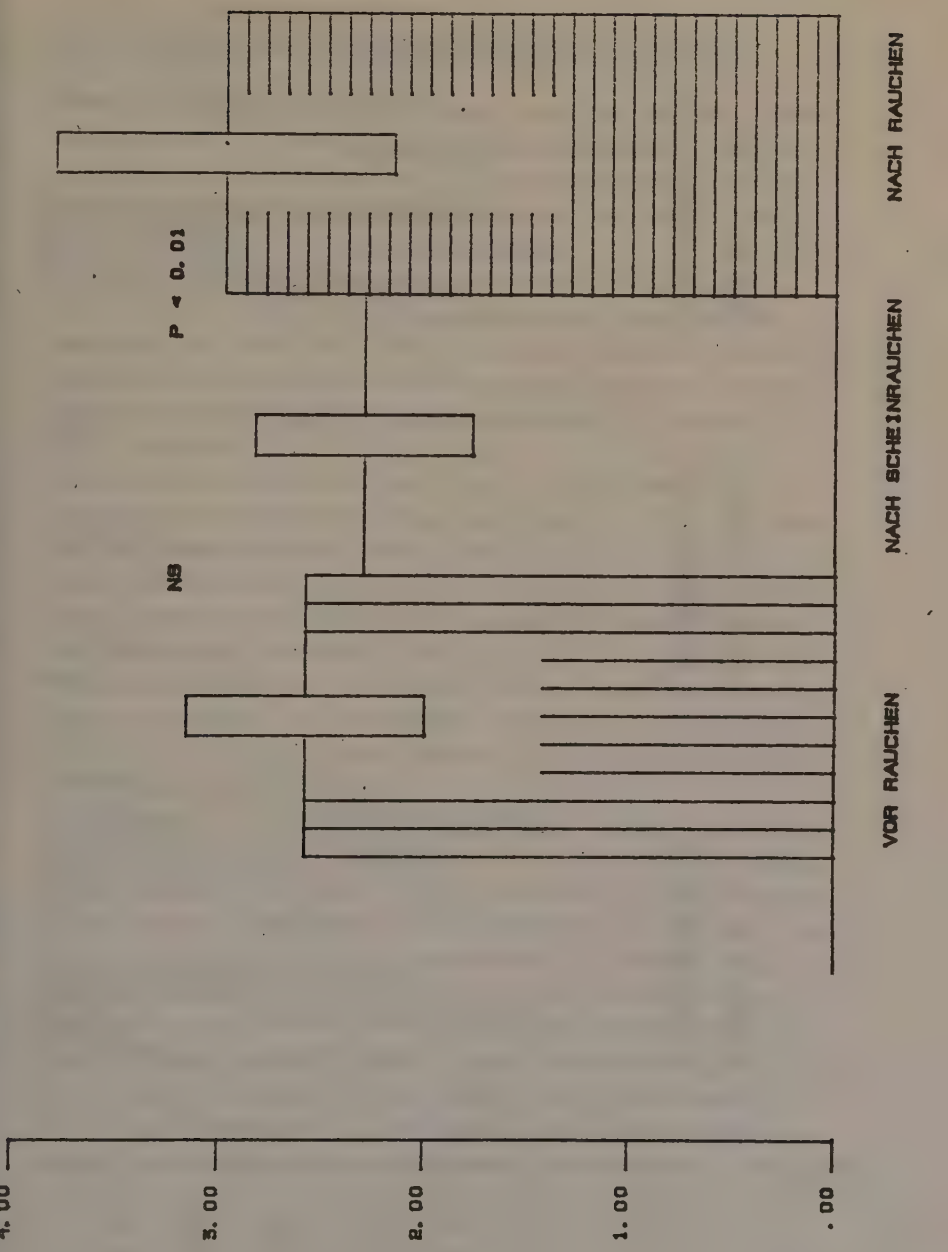
| | vor Rauchen | nach Scheinrauchen | nach Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 49,44 | 48,43 | 46,95 % |
| SDV (x) | 11,84 | 10,43 | 10,43 |

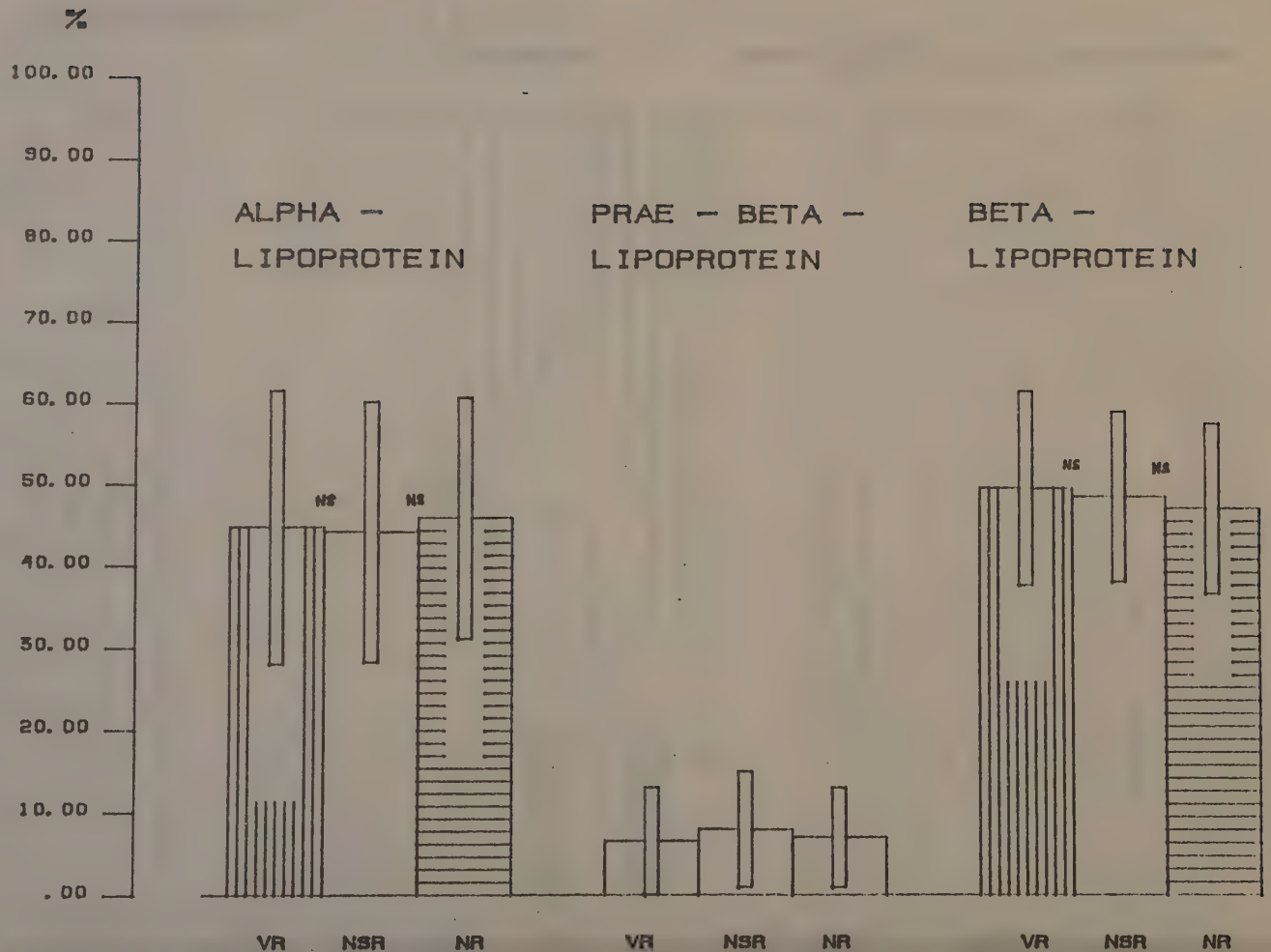
In den folgenden Abbildungen sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.


HAEMATOKRIT %
60.00
50.00
40.00
P < 0.01
NS


180.00
160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
.00
EDTA
NS
NS
NS
P<0.01
VOR RAUCHEN
NACH SCHEIN-RAUCHEN
NACH RAUCHEN
VOR RAUCHEN
NACH SCHEIN-RAUCHEN
NACH RAUCHEN


THROMBOCYTENRETENTION
*1000
180. 00
160. 00
140. 00
120. 00
100. 00
80. 00
60. 00
40. 00
20. 00
. 00
EDTA
CITRAT
NS
NS
NS
P<0. 01
VOR
NACH
NACH
VOR
NACH
NACH


4.00
3.00
2.00
1.00
.00
VOR RAUCHEN
NACH SCHEINRAUCHEN
NACH RAUCHEN
NS
P < 0.01


%
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
.00
ALPHA – LIPOPROTEIN
PRAE – BETA – LIPOPROTEIN
BETA – LIPOPROTEIN
NS
NS
NS
NS
VR
NSR
NR
VR
NSR
NR
VR
NSR
NR

### 3.2.3. Versuchsplanung und -aufbau der 2. Studie

Sechs männlichen Studenten wurde nach dem gleichen Modus, wie unter 3.2.1. beschrieben, Blut abgenommen. Auch dieses Mal waren die Probanden nüchtern und hatten vorher nicht geraucht (12-stündige Nahrungs- und Zigarettenkarenz).

Nach der Blutabnahme wurde bei den Probanden am 1. und 3. Finger der linken Hand die akrale Durchblutung bestimmt und über der Arteria radialis proximal des Handgelenks ein Ultraschall-Doppler-Hämotachygramm aufgezeichnet. Die Probanden waren inzwischen 10 Minuten ruhig gesessen.

Nach der Aufzeichnung der Dopplerkurve begannen die Probanden das Rauchen der 1. Zigarette (E 76). Auch hier dauerte eine Zigarette etwa 5 Minuten. Nach dieser ersten Zigarette wurde, wie auch nach der 2., eine Ultraschall-Doppler-Kurve und eine akrale Volumen-Puls-Kurve aufgezeichnet. 5 Minuten nach der zweiten Zigarette wurden diese Messungen wiederholt und schließlich nochmals Blut abgenommen. Die Studenten waren 23 - 28 Jahre alt ($\bar{x} = 25,6 \pm 1,8$), 4 waren Raucher ( > 20 Zigaretten/Tag), 2 Nichtraucher.

5 dieser Probanden rauchten an jeweils anderen Tagen unter sonst gleichen Bedingungen und nach dem gleichen Modus wie oben und unter 3.2.1. angegeben 15 Minuten lang nikotinfreie Zigaretten (s.u.). Wie oben beschrieben wurde vor und nach 15 minütigem Rauchen Blut abgenommen und jeweils alle 5 Minuten die Kreislaufparameter bestimmt. Außerdem wurde bei dieser Teilstudie zusätzlich der $O_2$-Partialdruck perkutan mittels einer Sauerstoffsonde (s.u.), das Kohlenmonoxidhämoglobin (COHb), das mit Sauerstoff gesättigte Hämoglobin ($O_2Hb$) und Vol% $O_2$ im Blut mit einem CO-Oximeter (s.u.) gemessen.

Blutbestimmungen:

Aus den Blutproben wurde bestimmt:
Hämoglobin, $Hb_E$, Erythrozyten-, Thrombozyten-, Leukozytenzahl, Hämatokrit, Blutglukose, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Low-density-Lipoprotein-(LDL)-Cholesterin, High-density-Lipoprotein-(HDL)-Cholesterin, sowie Laktatdehydrogenase (LDH, optimiert).

Alle diese Bestimmungen wurden unter "Blindbedingungen" im Labor der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München durchgeführt. Glasperlen-Thrombozyten-Retentionstest und Plättchen-Aggregationstest wurden zusätzlich nur beim Rauchen der nikotinfreien Zigaretten durchgeführt (Testbeschreibung siehe unter 3.2.1.).

Hämoglobin wurde mit der Hämoglobincyanid-Methode (von Kampen und Zijlstra) mittels eines Hämoglobin-Counters (Hb-100 der Firma TOA medical electronics CO. ltd.) bestimmt.

Die Erythrozyten- und Leukozytenzahl wurde mittels eines Microcell-Counters (CC-108 der Firma TOA medical electronics CO.ltd.) ermittelt.

Der Hämatokrit stellt einen errechneten Wert dar.

Die Thrombozytenzahl wurde mittels eines Platelet counter (Pl-100, ebenfalls von der Firma TOA w.o.) ermittelt.

Der Nüchternblutzucker wurde mit der Gluc-DH-Methode der Firma Merck bestimmt.

Das Cholesterin wurde mit der CHOD-PAP-Methode, einem enzymatischen Farbtest der Firma Boehringer, Mannheim, gemessen. Die HDL-Cholesterin-Konzentration wurde mit einer Testkombination (Fällungsreagenz) ebenfalls der Firma Boehringer, Mannheim, gemessen. Die LDL-Cholesterin-Konzentration stellt einen errechneten Wert dar.

Die Triglyzeride wurden mit einer Test-Kombination ebenfalls der Firma Boehringer, Mannheim (UV-Test, Triglyzeride-vollenzymatisch) bestimmt.

Die LDH wurden nach dem LDH-Test (optimiert) ebenfalls der Firma Boehringer, Mannheim, gemessen.

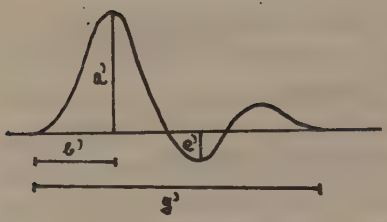
COHb-Bestimmungen:

Das COHb wurde zusammen mit $HbO_2$ und Vol% $O_2$ mit einem CO-Oximeter der Firma Instrumentation Laboratory GmbH (89) bestimmt. Da dieses Gerät nicht sofort nach der Blutabnahme erreichbar war, wurden die Blutproben bei $0^{o}C$ - $5^{o}C$ etwa 2 Stunden aufbewahrt. Während dieser Zeit wurden die heparinisierten Einmalspritzen luftdicht abgeschlossen.

Für die COHb-Bestimmung wurde zur gleichen Zeit am gleichen Gerät eine Untersuchung über den Meßfehler des Gerätes durchgeführt (273); für COHb betrug er $\pm$ 0,2 % COHb. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Ultraschall-Doppler-Sonographie:

Über der Arteria radialis proximal des Handgelenks wurde eine Ultraschall-Doppler-Kurve mit einem direktionalen Doppler-Gerät (Direktionaler Doppler BV-762 der Firma Kranzbühler) aufgezeichnet. Mit diesem Gerät konnte neben der Fließgeschwindigkeit des Blutes auch noch die Strömungsrichtung bestimmt werden. Die Messung wurde nach der beschriebenen Methode von Marshall (208, 215) durchgeführt. Die aufgezeichneten Doppler-Kurven (50 mm/s) wurden gemäß folgender Abbildung ausgewertet.




Weiterhin wurde die Beziehung des USD-Hämotachygramms zum Oszillographen untersucht (s.u.).

Perkutane Sauerstoffdruckmessung:

Der durch Gewebe und Haut diffundierende Sauerstoff wird mit einer Edelmetall-Kathode gemessen. Das Prinzip der Messung basiert auf einer elektrochemischen Reduktion des Sauerstoffs an dieser Kathode. Um eine möglichst hohe Korrelation zwischen $pO_2$ im arteriellen Blut und dem $pO_2$ über dem Hautareal herzustellen, wird der Sensor auf $44^{\circ}$-$45^{\circ}C$ aufgeheizt und somit ein hyperämisiertes Hautareal erzeugt. Das verwendete Gerät war ein Cutan-$pO_2$-Monitor 820 der Firma Kontron Medical Hoffmann La Roche u. Co. Ltd. Bioelectronics. Die Elektrode wurde an einer möglichst haarfreien Stelle der Haut des Unterarms volar fixiert.

Akrale Oszillographie (186, 175):

Die akrale Pulsoszillographie wurde an den Endgliedern von Daumen und Mittelfinger der linken Hand mit pneumatischen Manschetten des Pulsoszillographen Infraton der Firma Bucke, Modell 05 20/4 durchgeführt. Die pneumatischen Manschettendruckschwankungen werden dabei

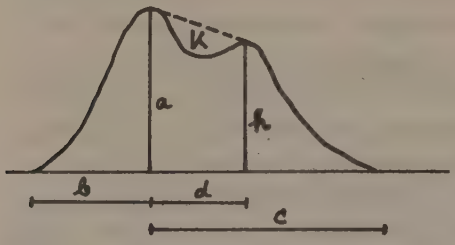
elektronisch verstärkt und aufgezeichnet. Die Manschetten wurden auf einen Druck von 100 mmHg aufgeblasen, was einem Wert zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck entsprach. Das Oszillogramm zeigt rhythmische, der Herzaktion entsprechende Pulsationen. Alle Kurven wurden mit einem Vorschub von 50 mm/s aufgezeichnet. Das normale akrale Oszillogramm weist einen steil ansteigenden (anakroten) Pulsschenkel und einen langsamer abfallenden (katakroten) Schenkel mit Inzisur und dikroter Welle ("rebound wave", Eigenschwingung der Arterie und Blutsäule, Reflexion der Pulswelle aus der Peripherie, Windkesselwelle aus Aorta und großen Gefäßen proximal der Ableitung). Bei maximaler Vasodilatation vertieft sich die Inzisur und die dikrote Welle nähert sich der Basis. Umgekehrt spricht Höherwandern der Dikrotie mit Abflachung der Inzisur am absteigenden Puls-Schenkel für arterielle Engstellung. Die Fläche zwischen Pulskurve und Tangente vom Gipfelscheitelpunkt bis zum Gipfel der Nachwelle wird als "katakrote Fläche" bezeichnet. Auch sie nimmt bei Vasokonstriktion ab. Mit dem Einsetzen vasospastischer Vorgänge kann die Dikrotie und damit die katakrote Fläche ganz verschwinden.

Zeitwerte:

Gipfelzeit (b): Sie wird durch Messung der Distanz zwischen Beginn des aufsteigenden Kurvenschenkels und dem höchsten Kurvenpunkt bestimmt.

Grundschwingungsdauer: Die arterielle Grundschwingungsdauer errechnet sich aus dem zeitlichen Abstand vom Hauptgipfel zum Gipfel der dikroten Welle. Weiterhin wurden Pulsanstiegszeit (Gipfelzeit, b) und Pulsabfallzeit bestimmt. Ein funktionell spastischer Prozeß im Arteriensystem hat neben Amplitudenabflachungen eine Verlängerung der Zeitwerte zur Folge.

Da die Messungen an den Fingerendgliedern mit einem Manschettendruck zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck (100 mmHg) durchgeführt wurden, kann man diese Methode im Sinne einer Segmentpletysmographie interpretieren. Aus den abgeleiteten Kurven ist somit eine primär volumenmäßige Durchblutungsgröße ableitbar. Außer den unter folgender Abbildung aufgeführten Parametern wurde die Fläche unter der Volumen-Pulskurve einer Herzaktion planimetrisch bestimmt (175) (weiteres siehe Diskussion).




| | |
|---|---|
| a | a/b |
| b | b/c |
| c | c/d |
| d | |
| (F) | a/F |
| K | |
| h | a-h |

Nikotinfreie Zigarette:

Ausgehend von Versuchen von Aronow (8) und Levine (199) mit Zigaretten aus Salatblättern wurden nikotinfreie Zigaretten hergestellt. Grüne Blätter des handelsüblichen Kopfsalats wurden frisch geschnitten und anschließend luftgetrocknet. Der getrocknete Salat wurde in leere Zigarettenpapier-Hülsen mit Filter gestopft und wurde so wie normaler Tabak einer Zigarette in gleicher Weise geraucht.

Rauchversuche, 2 Zigaretten in 10 min., nikotinhaltige Testzigarette E 76

I = vor Rauchen  II = nach Rauchen

| Probanden Nr. | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | $\bar{x}$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hb | I | 156 | 167 | 154 | 169 | 158 | 162 | 161,0±6,0 | g/l |
| | II | 164 | 165 | 153 | 172 | 158 | 164 | 162,6±6,5 | |
| $Hb_E$ | I | 30 | 30 | 31 | 30 | 30 | 36 | 31,1±2,4 | pg |
| | II | 30 | 30 | 31 | 31 | 29 | 36 | 31,1±2,4 | |
| Erythro- | I | 5,3 | 5,5 | 5,0 | 5,6 | 5,3 | 4,5 | 5,2±0,4 | T/l |
| zyten | II | 5,4 | 5,5 | 5,0 | 5,6 | 5,4 | 4,6 | 5,2±0,4 | |
| HKT | I | 0,47 | 0,51 | 0,47 | 0,54 | 0,48 | 0,47 | 0,49±2,9 | |
| | II | 0,48 | 0,50 | 0,46 | 0,54 | 0,48 | 0,48 | 0,49±2,8 | |
| Leuko- | I | 6,0 | 5,7 | 5,8 | 8,4 | 3,9 | 8,0 | 6,3±1,7 | G/l |
| zyten | II | 9,4 | 4,8 | 6,1 | 8,0 | 3,8 | 7,8 | 6,7±2,1 | |
| Thrombo- | I | 181 | 216 | 156 | 154 | 237 | 160 | 184,0±34,9 | G/l |
| zyten | II | 212 | 176 | 163 | 154 | 243 | 160 | 184,6±35,3 | |
| Blutglu- | I | 4,5 | 4,9 | 4,6 | 4,7 | 4,3 | 4,1 | 4,5±0,3 | mmol/l |
| kose nü. | II | | | 4,9 | 5,2 | 4,4 | 4,1 | 4,7±0,5 | |
| Choleste- | I | 4,7 | 5,0 | 5,5 | 6,3 | 3,9 | 3,8 | 4,9±1,0 | mmol/l |
| rin ges. | II | 4,8 | 4,8 | 5,9 | 6,3 | 3,9 | 3,9 | 4,9±1,0 | |
| Triglyze- | I | 0,7 | 1,1 | 1,1 | 2,6 | 0,6 | 1,0 | 1,2±0,7 | mmol/l |
| ride | II | 0,8 | 0,7 | 1,2 | 2,6 | 0,6 | 1,1 | 1,2±0,7 | |
| HDL-Chol. | I | 1,9 | 1,7 | 1,4 | 1,1 | 1,1 | 0,7 | s.u. | mmol/l |
| | II | 2,0 | 1,8 | 1,5 | 1,1 | 1,1 | 0,8 | | |
| LDL-Chol. | I | 2,5 | 2,8 | 3,6 | 4,0 | 2,5 | 2,6 | 3,0±0,6 | mmol/l |
| | II | 2,4 | 2,7 | 3,8 | 4,0 | 2,5 | 2,6 | 3,0±0,7 | |
| LDH | I | 122 | 152 | 120 | 100 | 136 | 146 | s.u. | U/l |
| | II | 125 | 165 | 134 | 102 | 140 | 148 | | |
| RR | I | | | 120/80 | 125/95 | 125/90 | 135/95 | 126,3/90 ± 6,3 ±7 | mmHg |
| | II | | | 120/80 | 135/95 | 118/85 | 130/95 | 125,8/88,8 ± 8 ±7,5 | |

Kurvenwerte des Oszillogramms und USD-Sonogramms bei den Versuchen mit Nikotin-Zigarette (I = vor Rauchen; II = nach einer Zigarette (5 min.); III = nach zwei Zigaretten (10 min); IV = 5 min. nach R.)

| Probanden Nr. | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ampl.(a)($D_I$) | I | 13,5 | 50,0 | 42,0 | 27,5 | 30,0 | mm |
| | II | 18,5 | 23,0 | 24,5 | 10,0 | 24,5 | |
| | III | 14,5 | 19,5 | 24,5 | 14,0 | 21,0 | |
| | IV | 9,0 | 20,0 | 29,0 | 24,0 | 30,0 | |
| Ampl.(a) | I | 28,0 | 33,0 | 22,5 | 14,5 | 40,6 | mm |
| ($D_{III}$) | II | 16,0 | 11,5 | 22,0 | 8,0 | 32,1 | |
| | III | 9,0 | 9,5 | 22,0 | 10,5 | 29,5 | |
| | IV | 15,0 | 11,5 | 25,0 | 20,0 | 40,0 | |
| Gipfelzeit | I | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 6,0 | 5,0 | mm |
| (b)($D_I$, | II | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,5 | 4,0 | |
| $D_{III}$) | III | 4,5 | 4,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | |
| | IV | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,5 | 5,0 | |
| Pulsabf.- | I | 32,0 | 40,0 | 24,0 | 33,0 | 28,0 | mm |
| zeit (c) | II | 22,0 | 28,0 | 20,0 | 21,5 | 21,5 | |
| ($D_I$,$D_{III}$) | III | 21,0 | 30,0 | 20,0 | 25,0 | 23,0 | |
| | IV | 29,0 | 32,0 | 22,0 | 30,0 | 23,0 | |
| art.Grund- | I | 11,0 | 13,0 | 11,0 | 9,5 | 11,0 | mm |
| schw.-dauer | II | 10,5 | 12,0 | 11,0 | 10,5 | 11,0 | |
| (d)($D_I$,$D_{III}$) | III | 10,0 | 12,0 | 11,0 | 10,0 | 11,5 | |
| | IV | 13,0 | 12,0 | 10,5 | 10,0 | 11,5 | |
| Fläche (F) | I | 0,83 | 5,38 | 3,4 | 4,42 | 4,70 | $cm^2$ |
| ($D_I$) | II | 0,83 | 1,57 | 1,5 | 1,27 | 1,30 | |
| | III | 0,7 | 1,53 | 1,0 | 2,4 | 3,2 | |
| | IV | 0,4 | 1,64 | 1,9 | 4,1 | 3,9 | |
| Fläche (F) | I | 2,0 | 3,65 | 1,4 | 2,65 | 5,73 | $cm^2$ |
| ($D_{III}$) | II | 0,9 | 0,8 | 1,25 | 1,14 | 4,53 | |
| | III | 0,5 | 0,75 | 1,25 | 1,75 | 3,33 | |
| | IV | 0,75 | 0,87 | 2,71 | 4,8 | 4,42 | |

Mittelwerte und Standardabweichung s.u.

| Probanden Nr. | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kat.Fl. | I | 11,3 | 6,3 | 15,2 | 21,0 | 39,8 | $mm^2$ |
| (K) $D_I$ | II | 13,8 | 9,2 | 11,2 | 11,0 | 40,5 | |
| | III | 10,0 | 7,5 | 11,8 | 6,0 | 40,5 | |
| | IV | 11,8 | 8,5 | 7,7 | 8,2 | 60,1 | |
| Kat.Fl. | I | 18,1 | 4,25 | 7,5 | 12,1 | 64,7 | $mm^2$ |
| (K) $D_{III}$ | II | 11,1 | 6,75 | 11,4 | 18,0 | 62,0 | |
| | III | 5,7 | 5,25 | 14,3 | 6,75 | 62,0 | |
| | IV | 19,6 | 3,5 | 9,0 | 6,0 | 84,0 | |
| Höhe di- | I | 5,5 | 34,0 | 25,0 | 19,5 | 20,0 | mm |
| krot.W. | II | 5,5 | 12,0 | 12,0 | 5,0 | 16,0 | |
| (h) $D_I$ | III | 4,5 | 11,0 | 14,0 | 8,5 | 12,0 | |
| | IV | 2,5 | 12,0 | 17,0 | 16,0 | 16,0 | |
| Höhe di- | I | 14,0 | 23,5 | 12,5 | 10,5 | 25,0 | mm |
| krot. W. | II | 8,0 | 6,0 | 12,0 | 6,5 | 18,5 | |
| (h) $D_{III}$ | III | 4,0 | 7,0 | 12,5 | 6,0 | 14,0 | |
| | IV | 1,5 | 7,0 | 13,0 | 15,0 | 21,5 | |
| USD-Ampl. | I | 28,0 | 10,5 | 18,5 | 9,5 | 21,0 | mm |
| (a') | II | 15,0 | 12,0 | 10,5 | 10,0 | 18,0 | |
| | III | 18,0 | 10,0 | 10,0 | 12,5 | 18,0 | |
| | IV | 23,0 | 13,5 | 10,0 | 11,0 | 20,0 | |
| b'-Strecke | I | 4,0 | 5,0 | 4,0 | 4,0 | 4,5 | mm |
| | II | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | |
| | III | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | |
| | IV | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,0 | 5,0 | |
| g'-Strecke | I | 40,0 | 46,0 | 31,0 | 40,0 | 31,5 | mm |
| | II | 26,0 | 33,0 | 26,0 | 29,0 | 27,0 | |
| | III | 25,0 | 30,0 | 23,0 | 32,0 | 27,0 | |
| | IV | 44,0 | 34,5 | 28,0 | 32,0 | 29,0 | |
| frühdiast. | I | +10,0 | 0 | +2,0 | -0,5 | 0 | mm |
| Dip (e') | II | - 0,5 | 0 | -0,5 | -3,0 | 0 | |
| | III | - 1,0 | -1,5 | -0,5 | -0,5 | -2,0 | |
| | IV | 0 | -1,5 | 0 | -1,5 | -1,5 | |
| mittlere | I | 18,0 | 10,5 | 16,5 | 10,0 | 21,0 | mm |
| Geschwindig- | II | 15,5 | 12,0 | 11,0 | 13,0 | 18,0 | |
| keit | III | 19,0 | 11,5 | 10,5 | 13,0 | 20,0 | |
| (a'+e') | IV | 23,0 | 15,0 | 10,0 | 12,5 | 21,5 | |
| Herzfre- | I | 81,0 | 66,7 | 103,4 | 76,9 | 90,9 | Schlä- |
| quenz (HF) | II | 115,3 | 93,8 | 125,0 | 115,4 | 117,6 | ge/ |
| | III | 117,6 | 88,2 | 120,0 | 100,0 | 107,1 | min. |
| | IV | 88,2 | 81,0 | 111,1 | 84,5 | 107,1 | |

Mittelwert und Standardabweichung s.u.

Rauchversuche, 15 min. Rauchen von nikotinfreien Zigaretten

I = vor Rauchen  II = nach Rauchen

| Probanden Nr. | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | $\bar{x}$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hb | I | 172 | 153 | 156 | 162 | 170 | 162,6 ± 8,4 | g/l |
| | II | 171 | 153 | 156 | 169 | 164 | 162,6 ± 7,9 | |
| $Hb_E$ | I | 30 | 31 | 32 | 31 | 29 | 30,6 ± 1,1 | pg |
| | II | 30 | 31 | 32 | 31 | 35 | 31,8 ± 1,9 | |
| Erythro- | I | 5,8 | 4,9 | 4,9 | 5,2 | 5,8 | 5,3 ± 0,5 | T/l |
| zyten | II | 5,7 | 4,9 | 4,9 | 5,4 | 4,7 | 5,1 ± 0,4 | |
| HKT | I | 0,51 | 0,44 | 0,48 | 0,48 | 0,50 | 0,48± 2,7 | |
| | II | 0,50 | 0,44 | 0,48 | 0,50 | 0,50 | 0,48± 2,6 | |
| Leuko- | I | 5,0 | 4,1 | 5,8 | 7,4 | 8,2 | 6,1 ± 1,7 | G/l |
| zyten | II | 4,8 | 4,1 | 7,3 | 7,4 | 6,9 | 6,1 ± 1,5 | |
| Thrombo- | I | 204 | 224 | 178 | 159 | 245 | 202,0 ±34,5 | G/l |
| zyten | II | 194 | 223 | 193 | 156 | 237 | 200,6 ±31,3 | |
| Blutglu- | I | 5,2 | 4,2 | 4,1 | 4,0 | 4,7 | 4,4 ± 0,5 | mmol/l |
| kose nü. | II | 5,2 | 4,1 | 4,4 | 4,0 | 4,2 | 4,4 ± 0,5 | |
| Choleste- | I | 3,72 | 4,24 | 5,09 | 5,13 | 3,01 | 4,14± 0,9 | mmol/l |
| rin ges. | II | 3,97 | 4,37 | 5,16 | 5,17 | 2,89 | 4,31± 0,9 | |
| Triglyze- | I | 0,42 | 0,76 | 0,65 | 1,90 | 0,62 | s.u. | mmol/l |
| ride | II | 0,41 | 0,66 | 0,50 | 1,73 | 0,59 | | |
| HDL-Chol. | I | 1,30 | 1,46 | 1,48 | 0,92 | 1,52 | 1,34± 0,2 | mmol/l |
| | II | 1,41 | 1,42 | 1,47 | 0,85 | 1,39 | 1,30± 0,3 | |
| LDL-Chol. | I | 2,23 | 2,44 | 3,32 | 3,35 | 1,21 | s.u. | mmol/l |
| | II | 2,37 | 2,65 | 3,46 | 3,53 | 1,23 | | |
| LDH | I | 141 | 166 | 130 | 127 | 167 | 146,2 ±19,3 | U/l |
| | II | 136 | 178 | 132 | 128 | 201 | 155,0 ±32,6 | |
| RR | I | 130/75 | 108/85 | 110/75 | 115/85 | 113/80 | 115,2± 8,7/80 ±5,0 | mmHg |
| nach 5 min | | 133/80 | 108/85 | 105/75 | 118/80 | 120/80 | 116,8±11,0/80 ±3,5 | |
| nach 10 min | | 129/85 | 110/85 | 115/90 | 120/85 | 120/85 | 118,8± 7,0/86 ±2,2 | |
| nach 15 min Rauchen | | 130/80 | 110/80 | 105/75 | 112/85 | 118/82 | 115,0± 9,6/80,4±3,6 | |

Rauchversuche, 15 min. Rauchen von nikotinfreien Zigaretten

I = vor Rauchen  II = nach Rauchen

| Probanden Nr. | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | $\bar{x}$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| COHb | I | 2,5 | 0,1 | 2,6 | 2,8 | 0,9 | s.u. | % |
| | II | 5,2 | 0,8 | 4,8 | 4,5 | 2,3 | | |
| $HbO_2$ | I | 71,0 | 40,1 | 47,4 | 48,2 | 30,7 | 47,5 ± 14,9 | % |
| | II | 31,2 | 22,9 | 35,6 | 46,5 | (41,8) | 35,6 ± 9,2 | |
| $O_2$ | I | 15,5 | 7,5 | 8,1 | 9,6 | 7,3 | 9,6 ± 3,4 | Vol% |
| | II | 6,6 | 4,2 | 5,4 | 9,6 | (8,8) | 6,9 ± 2,3 | |
| retinierte Thrombo- | I | 120 | 111 | 89 | 63 | 121 | 100,8 ± 24,7 | x 1000 |
| zyten | II | 113 | 106 | 60 | 68 | 81 | 85,6 ± 23,2 | |
| PAT | I | 2,5 | 2,5 | 2 | 1,5 | 2 | s.u. | Stufen |
| | II | 3 | 3 | 3 | 2 | 3,5 | | |

Kurvenauswertung des Oszillogramms und USD-Sonogramms bei den Versuchen mit nikotinfreien Zigaretten (I = vor R.; II = nach 5 min. R.; III = nach 10 min. R.; IV = nach 15 min. R.)

| Probanden Nr. | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ampl. (a) ($D_I$) | I | 22,5 | 10,0 | 30,0 | 35,5 | 32,0 | mm |
| | II | 33,0 | 11,5 | 21,0 | 27,0 | 21,0 | |
| | III | 35,5 | 12,5 | 22,5 | 33,0 | 30,0 | |
| | IV | 39,0 | 15,5 | 25,0 | 31,5 | 19,0 | |
| Ampl.(a) ($D_{III}$) | I | 22,5 | 18,5 | 28,5 | 23,0 | 33,0 | mm |
| | II | 35,0 | 21,5 | 20,0 | 14,5 | 19,0 | |
| | III | 30,5 | 22,0 | 20,5 | 19,0 | 15,5 | |
| | IV | 35,0 | 25,0 | 24,5 | 30,5 | 12,0 | |
| Gipfelzeit (b)($D_I$, $D_{III}$) | I | 6,0 | 8,5 | 7,0 | 5,5 | 7,0 | mm |
| | II | 5,5 | 9,5 | 6,5 | 6,0 | 5,5 | |
| | III | 6,0 | 7,5 | 6,5 | 5,5 | 7,0 | |
| | IV | 5,5 | 8,0 | 7,0 | 6,0 | 6,0 | |
| Pulsabf.-zeit (c) ($D_I$,$D_{III}$) | I | 34,0 | 45,0 | 46,0 | 42,5 | 33,0 | mm |
| | II | 38,5 | 44,0 | 37,5 | 37,5 | 26,5 | |
| | III | 32,5 | 42,5 | 38,0 | 32,5 | 21,5 | |
| | IV | 34,0 | 45,0 | 43,0 | 37,5 | 35,0 | |
| art.Grund-schw.-dauer (d)($D_I$, $D_{III}$) | I | 11,5 | 13,5 | 15,0 | 14,0 | 12,0 | mm |
| | II | 7,5 | 12,5 | 14,0 | 14,0 | 7,0 | |
| | III | 12,5 | 13,5 | 13,0 | 13,5 | 10,0 | |
| | IV | 11,5 | 13,0 | 14,0 | 13,5 | 7,0 | |
| Fläche (F) ($D_I$) | I | 5,9 | 3,3 | 6,7 | 6,0 | 5,0 | $cm^2$ |
| | II | 6,6 | 3,5 | 4,4 | 8,3 | 3,5 | |
| | III | 6,2 | 3,3 | 4,6 | 6,8 | 4,3 | |
| | IV | 8,5 | 3,8 | 5,5 | 6,0 | 5,5 | |
| Fläche (F) ($D_{III}$) | I | 5,6 | 5,1 | 7,9 | 5,4 | 5,9 | $cm^2$ |
| | II | 7,8 | 4,7 | 4,0 | 4,8 | 3,5 | |
| | III | 5,5 | 6,7 | 4,6 | 7,7 | 4,1 | |
| | IV | 8,5 | 4,5 | 6,3 | 6,0 | 4,5 | |

| Probanden Nr. | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kat.Fl. | I | 8,0 | 6,0 | 17,0 | nicht | 32,0 | $mm^2$ |
| (K) $D_I$ | II | 13,0 | 5,0 | 11,7 | meß- | 24,5 | |
| | III | 14,0 | 11,0 | 13,5 | bar | 28,0 | |
| | IV | 20,0 | 11,0 | 14,0 | | 15,4 | |
| Kat.Fl. | I | 6,0 | 11,0 | 6,7 | nicht | 31,5 | $mm^2$ |
| (K) $D_{III}$ | II | 8,5 | 15,4 | 10,5 | meß- | 18,0 | |
| | III | 12,0 | 24,0 | 6,5 | bar | 18,0 | |
| | IV | 18,0 | 15,0 | 7,0 | | 12,0 | |
| Höhe di- | I | 19,5 | 7,0 | 19,0 | 25,0 | 20,0 | mm |
| krot.W. | II | 21,0 | 9,0 | 13,0 | 20,0 | 13,0 | |
| (h) $D_I$ | III | 22,0 | 9,5 | 12,0 | 22,0 | 18,0 | |
| | IV | 26,0 | 12,0 | 15,0 | 16,0 | 12,0 | |
| Höhe di- | I | 19,5 | 15,0 | 21,0 | 16,0 | 23,0 | mm |
| krot.W. | II | 25,5 | 17,0 | 14,0 | 10,0 | 12,5 | |
| (h) $D_{III}$ | III | 22,5 | 12,5 | 13,0 | 12,0 | 16,0 | |
| | IV | 26,0 | 19,0 | 18,0 | 19,0 | 7,5 | |
| USD-Ampl. | I | 17,0 | 12,5 | 11,0 | 13,5 | 31,5 | mm |
| (a') | II | 15,0 | 24,0 | 13,0 | 9,0 | 31,0 | |
| | III | 20,0 | 22,0 | 14,5 | 6,0 | 27,0 | |
| | IV | 21,0 | 24,0 | 13,0 | 16,0 | 28,0 | |
| b'-Strecke | I | 5,0 | 4,5 | 6,0 | 5,0 | 4,5 | mm |
| | II | 5,5 | 4,5 | 5,5 | 5,0 | 5,0 | |
| | III | 5,5 | 4,5 | 5,5 | 5,0 | 6,0 | |
| | IV | 5,0 | 4,0 | 6,0 | 5,0 | 5,5 | |
| g'-Strecke | I | 42,0 | 53,0 | 51,5 | 60,5 | 37,0 | mm |
| | II | 46,0 | 48,5 | 44,0 | 44,5 | 35,5 | |
| | III | 44,0 | 53,0 | 53,0 | 50,0 | 34,0 | |
| | IV | 46,0 | 52,0 | 46,0 | 51,5 | 34,0 | |
| frühdiast. | I | +3,5 | -2,0 | 0 | 0 | -2,0 | mm |
| Dip (e') | II | 0 | -3,0 | 0 | 0 | -2,0 | |
| | III | +4,5 | -3,0 | 0 | 0 | -2,0 | |
| | IV | +4,0 | +6,0 | 0 | 0 | -1,0 | |
| mittlere | I | 14,5 | 14,5 | 11,0 | 13,5 | 33,5 | mm |
| Geschwindig- | II | 15,0 | 27,0 | 13,0 | 9,0 | 33,0 | |
| keit | III | 15,5 | 25,0 | 14,5 | 6,0 | 29,0 | |
| (a'+e') | IV | 17,0 | 18,0 | 13,0 | 16,0 | 29,0 | |
| Herz- | I | 75,0 | 56,1 | 56,6 | 62,5 | 75,0 | Schlä- |
| frequenz | II | 68,2 | 56,1 | 68,2 | 69,0 | 93,8 | ge/ |
| (HF) | III | 77,9 | 60,0 | 67,4 | 78,9 | 105,3 | min. |
| | IV | 75,9 | 56,6 | 60,0 | 69,0 | 73,2 | |

Mittelwerte und Standardabweichung s.u.

3.2.4. Ergebnisse

In den vorstehenden Tabellen sind die Meßwerte aufgeführt:
Untersuchung mit der Nikotin-Einheitszigarette E 76:
I = vor Rauchen
II = nach 1 Zigarette (5 Minuten)
III = nach 2 Zigaretten (10 Minuten)
IV = 5 Minuten nach Rauchen

Untersuchung mit der nikotinfreien Zigarette:
I = vor Rauchen
II = nach 5 Minuten Rauchen
III = nach 10 Minuten Rauchen
IV = nach 15 Minuten Rauchen

Alle statistisch-mathematischen Ergebnisse wurden mit dem t-Test für paarige Stichproben nach Student ermittelt, außer ein anderes Testverfahren ist angegeben (267). Angaben über Anstieg oder Abfall der einzelnen Parameter sind Mittelwerte aus den 5 Einzelwerten.

Zigarettenrauchversuche mit nikotinhaltiger Testzigarette E 76 (Nikotin 0,8 mg, Kondensat 14,5 mg):

Hämoglobin und $Hb_E$:

Bei diesen beiden Parametern waren keine Veränderungen vor und nach dem Rauchen zu messen.

Erythrozytenzahl:

Bei der Erythrozytenzahl war ein äußerst geringer Anstieg von 0,05 T/l zu verzeichnen. Diese Veränderung war nicht signifikant ($0{,}1 > 2p > 0{,}05$).

Hämatokrit, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl:

Bei diesen Parametern war keine Veränderung meßbar.

Blut-Glukose (nüchtern):

Der Nüchternblutzucker wurde nur bei 4 Probanden gemessen. Hier zeigte er einen leichten Anstieg um 0,2 mmol/l bei 3 Probanden. Dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant ($0,2 > 2p > 0,1$).

Cholesterin ges., Triglyzeride, HDL-Cholesterin, Cholesterin:

Von diesen Parametern zeigte nur das HDL-Cholesterin eine meßbare und signifikante Veränderung. Es nahm geringfügig um 0,06 mmol/l zu ($0,05 > 2p > 0,025$)(s. auch 3.2.2.).

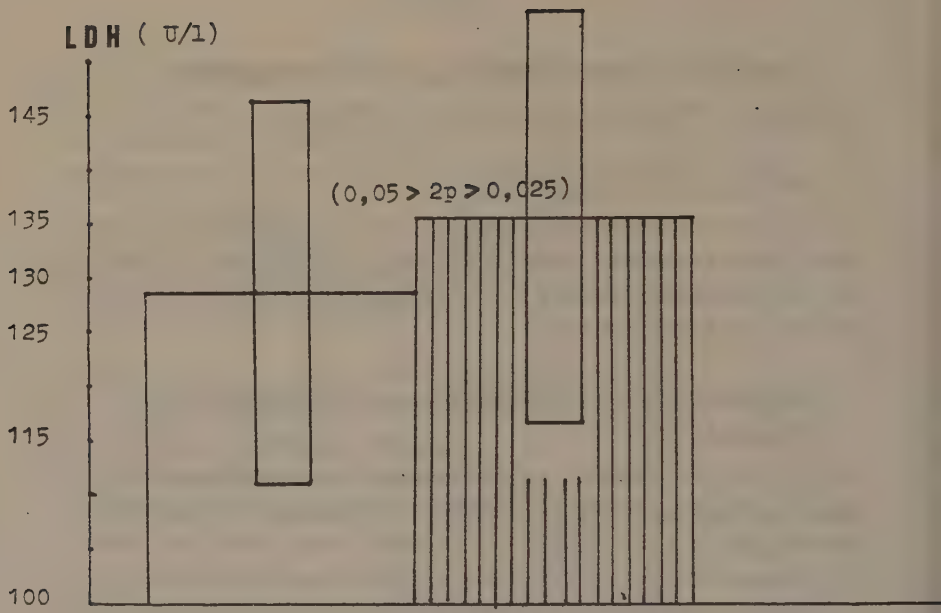
HDL-Cholesterin:

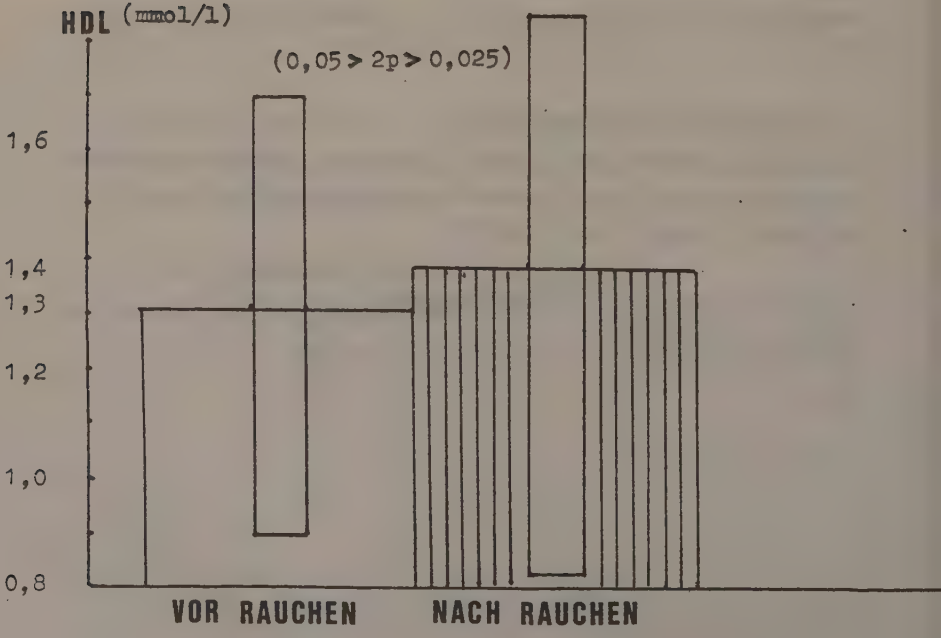
| | vor Rauchen | nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 1,31 | 1,38 | mmol/l |
| SDV (x) | 0,44 | 0,46 | |
| SEM (x) | 0,17 | 0,18 | |

Laktatdehydrogenase (LDH):

Die Laktatdehydrogenase (LDH) zeigte bei allen Probanden einen deutlichen und signifikanten Anstieg um 6,3 U/l im Mittel ($0,05 > 2p > 0,025$).

| | vor Rauchen | nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 129,33 | 135,66 | U/l |
| SDV (x) | 19,16 | 21,36 | |
| SEM (x) | 7,82 | 8,72 | |


LDH ( U/l)
145
135
130
125
115
100
(0,05 > 2p > 0,025)


HDL (mmol/l)
(0,05 > 2p > 0,025)
1,6
1,4
1,3
1,2
1,0
0,8
VOR RAUCHEN
NACH RAUCHEN

Blutdruck:

Der Blutdruck zeigte keine einheitlich gerichtete oder signifikante Veränderungen.

Pulskurvenfläche F:

Die Flächen unter der Volumen-Puls-Kurve einer Herzaktion zeigten sowohl am Daumen ($D_I$), als auch am Mittelfinger ($D_{III}$) deutliche und signifikante Veränderungen nach dem Rauchen von 1 Zigarette (nach 5 Minuten). Die Fläche verkleinerte sich bei $D_I$ um 2,45 $cm^2$ ($0{,}025 > 2p > 0{,}02$), bei $D_{III}$ um 1,36 $cm^2$ ($2p < 0{,}025$).

Fläche F ($D_I$):

| | vor Rauchen | nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 3,74 | 1,29 | $cm^2$ |
| SDV (x) | 1,77 | 0,28 | |
| SEM (x) | 0,79 | 0,12 | |

Fläche F ($D_{III}$):

| | vor Rauchen | nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 3,08 | 1,72 | $cm^2$ |
| SDV (x) | 1,69 | 1,57 | |
| SEM (x) | 0,75 | 0,70 | |

Im weiteren Verlauf des Rauchens und 5 Minuten nach dem Rauchen waren keine signifikanten Veränderungen der Flächen meßbar.

Pulsamplituden (a-Strecken):

Auch die Pulsamplituden verkleinern sich nach dem Rauchen von 1 Zigarette. Bei $D_I$ nimmt sie um 10,7 mm, bei $D_{III}$ um 9,9 mm ab. Signifikant war diese Abnahme jedoch nur bei $D_{III}$ ($0{,}05 > 2p > 0{,}025$), bei $D_I$ ($0{,}2 > 2p > 0{,}1$) stieg die a-Strecke (siehe Abb.) bei einem Probanden um 3 mm an, während sie bei den anderen Probanden abfiel.

a-Strecke ($D_{III}$)

| | vor Rauchen | nach 1 Zigarette | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 27,9 | 17,92 | mm |
| SDV (x) | 10,24 | 9,50 | |
| SEM (x) | 4,57 | 4,25 | |

Dieses asynchrone Verhalten der Amplituden von $D_I$ und $D_{III}$ war auch nach dem Rauchen von 2 Zigaretten auffällig. Während bei $D_{III}$ die Amplitude 5 Minuten nach dem Rauchen von 2 Zigaretten wieder um 6,2 mm signifikant zunahm ($0{,}025 > 2p > 0{,}02$), nahm sie bei $D_I$ bei 4 der 5 Probanden um 3,8 mm zu, bei 1 Probanden (der gleiche wie oben) jedoch um 5,5 mm ab.

a-Strecke ($D_{III}$):

| | nach 2 Zigaretten | 5 min. nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 16,1 | 22,3 | mm (1 mm = 0,02s) |
| SDV (x) | 9,21 | 11,13 | |
| SEM (x) | 4,11 | 4,97 | |

Pulsanstiegs-(Gipfel-)zeit (b):

Die b-Strecken waren bei $D_I$ und $D_{III}$ gleich und nahmen nach dem Rauchen von 1 Zigarette um 1,1 mm signifikant ab ($2p < 0{,}001$), nach dem Rauchen der 2. Zigarette um 0,6 mm abermals signifikant zu ($0{,}05 > 2p > 0{,}025$).

b-Strecke ($D_I$, $D_{III}$):

| | vor Rauchen | nach 1 Zigarette | nach 2 Zigaretten | |
|---|---|---|---|---|
| E (x) | 5,2 | 4,1 | 4,7 | mm (1mm=0,02s) |
| SDV (x) | 0,44 | 0,22 | 0,44 | |
| SEM (x) | 0,19 | 0,09 | 0,19 | |

Pulsabfallzeit (c):

Auch die c-Strecke war bei $D_I$ und $D_{III}$ gleich lang und nahm nach dem Rauchen der 1. Zigarette um 7,0 mm signifikant ab ($0,05 > 2p > 0,025$).

c-Strecke:

| | vor Rauchen | nach 1 Zigarette | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 31,4 | 22,6 | mm (1mm=0,02s) |
| SDV (x) | 5,98 | 3,11 | |
| SEM (x) | 2,67 | 1,39 | |

Arterielle Grundschwingungsdauer (d):

Die d-Strecken waren bei $D_I$ und $D_{III}$ gleich lang, zeigten aber keine verwertbaren Veränderungen.

Katakrote Flächen (k):

Die katakroten Flächen zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Quotient a/b:

Der Quotient aus Amplitude und Gipfelzeit (a/b) zeigte eine leichte Abnahme um 2,12 nach dem Rauchen von 2 Zigaretten. Diese Veränderung war nur beim $D_{III}$ deutlich ausgeprägt, jedoch nicht signifikant ($0,1 > 2p > 0,05$).

Quotient b/c:

Der Quotient aus Gipfelzeit und Pulsabfallzeit (b/c) zeigt nach dem Rauchen von 2 Zigaretten eine signifikante Zunahme um 0,03 ($0,05 > 2p > 0,025$).

b/c:

| | vor Rauchen | nach 2 Zigaretten |
|---|---|---|
| E (x) | 0,17 | 0,20 |
| SDV (x) | 0,03 | 0,04 |
| SEM (x) | 0,01 | 0,01 |

Quotient c/d:

Der Quotient aus Pulsabfallzeit und arterieller Grundschwingungsdauer (c/d) zeigte bei beiden Fingern einen signifikanten Abfall um 0,786 ($0,02 > 2p > 0,01$) nach dem Rauchen 1 Zigarette.

c/d:

| | vor Rauchen | nach 1 Zigarette | nach 2 Zigaretten |
|---|---|---|---|
| E (x) | 2,83 | 2,05 | 2,18 |
| SDV (x) | 0,49 | 0,18 | 0,30 |
| SEM (x) | 0,22 | 0,08 | 0,13 |

Die Abnahme des Quotienten c/d war nach dem Rauchen der 2. Zigarette gegenüber dem Zustand "vor Rauchen" mit 0,65 ebenfalls hochsignifikant ($2p < 0,005$).

Quotient a/F:

Der Quotient aus Amplitude zu Fläche unter der Pulskurve einer Herzaktion (a/F) nimmt am $D_{III}$ nach dem Rauchen von 1 Zigarette deutlich um 2,42 zu ($0,1 > 2p > 0,05$). Diese Zunahme war nach dem Rauchen der 2. Zigarette gegenüber dem Zustand "vor Rauchen" mit +2,3 ebenso vor-

handen, jedoch deutlicher signifikant ($0,05 > 2p > 0,025$).

| | vor Rauchen | nach 1 Zigarette | nach 2 Zigaretten |
|---|---|---|---|
| E (x) | 10,34 | 12,76 | 12,64 |
| SDV (x) | 4,53 | 5,37 | 5,27 |
| SEM (x) | 2,02 | 2,40 | 2,36 |

Höhe der dikroten Welle (h):

Die Höhen der dikroten Wellen verminderten sich nach der 1. Zigarette bei $D_I$ um 10,6 mm, bei $D_{III}$ um 6,9 mm. Bei beiden Werten konnte jedoch ein Signifikanzniveau von 5% nicht unterschritten werden ($0,1 > 2p > 0,05$).

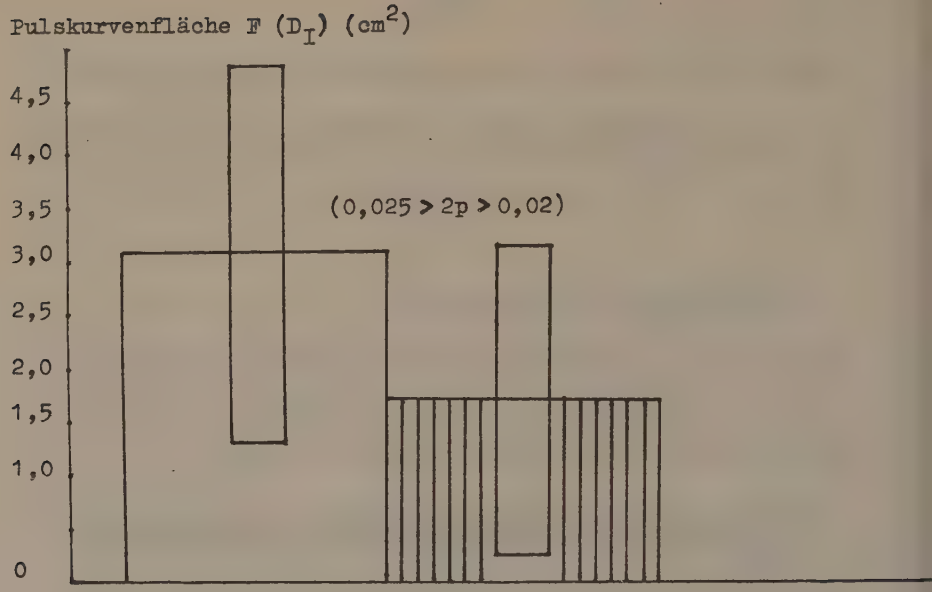
Differenz aus Amplitude und Höhe der dikroten Welle (a-h):

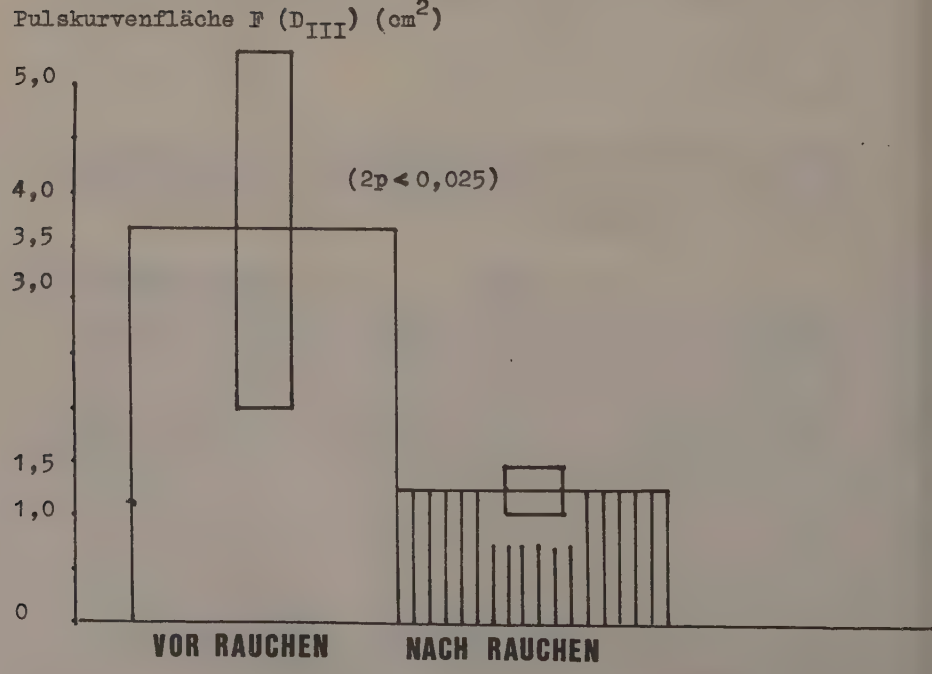
Dieser Wert verkleinert sich nach dem Rauchen der 1. Zigarette am $D_I$ um durchschnittlich 3,8 mm signifikant ($2p = 0,005$).

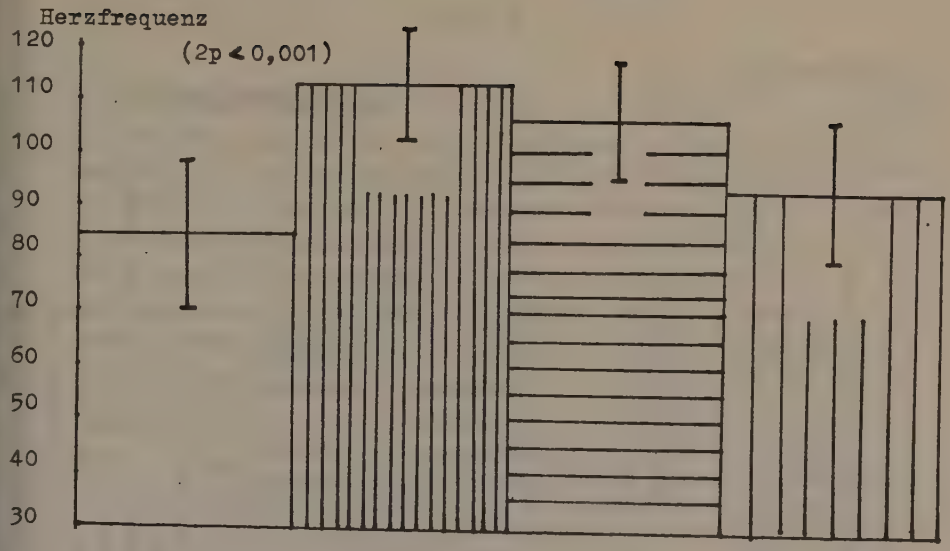
| | vor Rauchen | nach der 1. Zigarette | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 11,8 | 8,0 | mm |
| SDV (x) | 4,38 | 3,98 | |
| SEM (x) | 1,96 | 1,78 | |

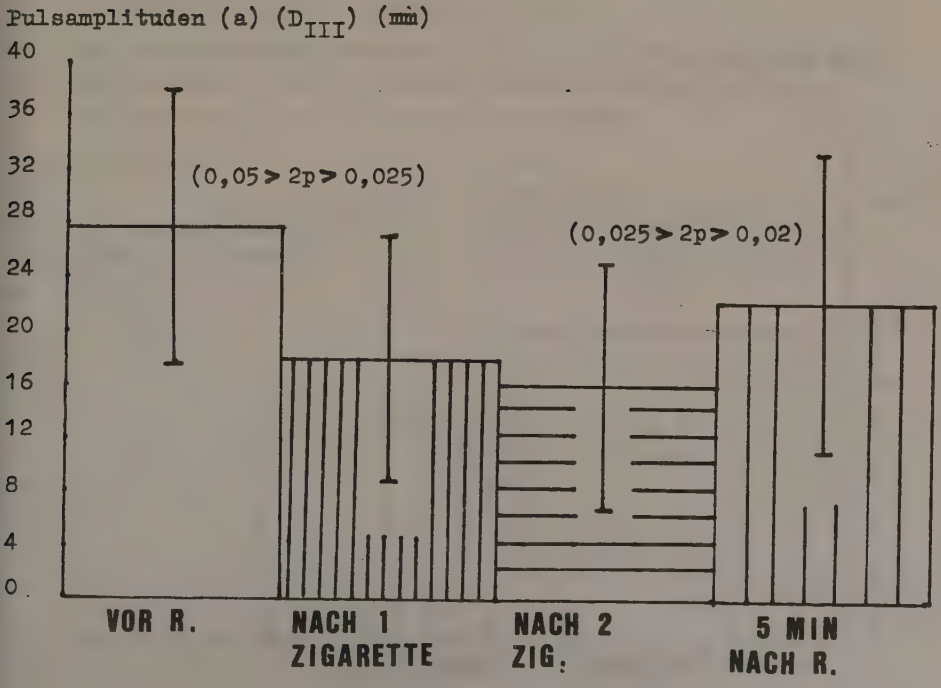
Am $D_{III}$ betrug die Abnahme durchschnittlich 2,9 mm und war ebenso signifikant ($0,05 > 2p > 0,025$) nach dem Rauchen der 1. Zigarette.

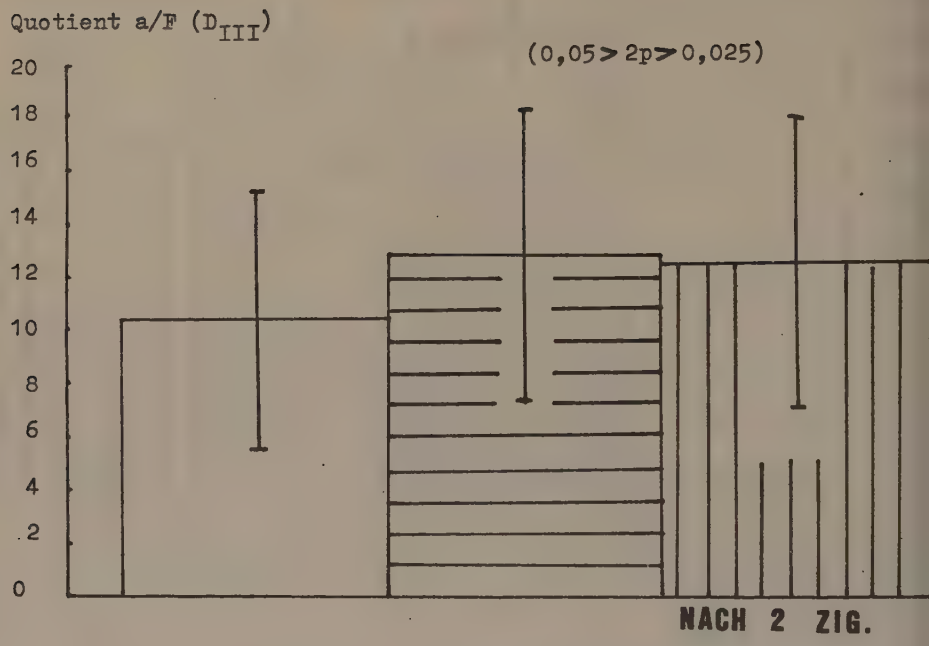
| | vor Rauchen | nach der 1. Zigarette | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 10,62 | 7,72 | mm |
| SDV (x) | 4,51 | 4,57 | |
| SEM (x) | 2,02 | 2,04 | |

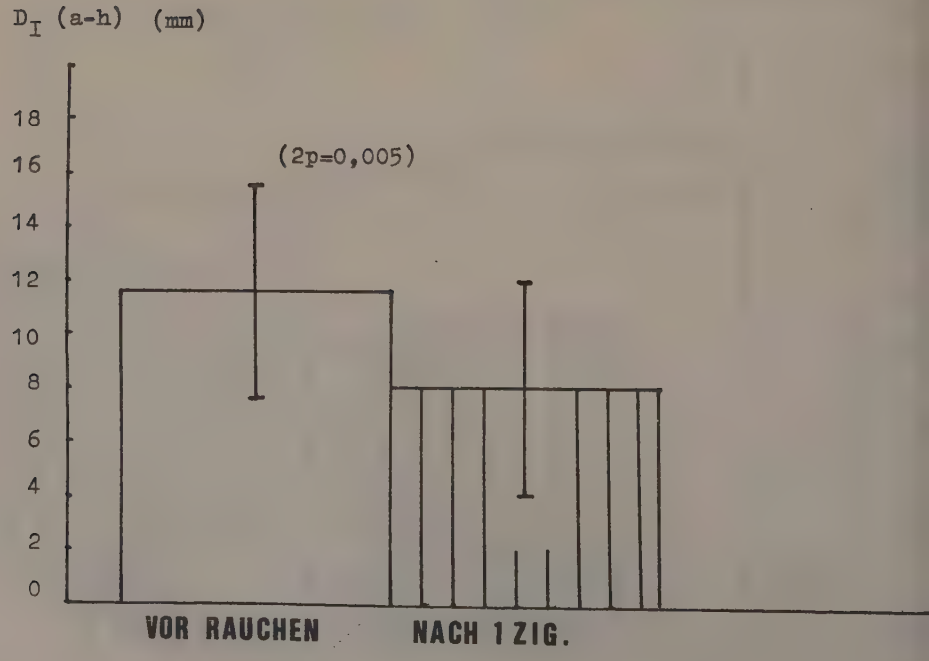

Pulskurvenfläche F ($D_I$) ($cm^2$)
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0
(0,025 > 2p > 0,02)


Pulskurvenfläche F ($D_{III}$) ($cm^2$)
5,0
4,0
3,5
3,0
1,5
1,0
0
(2p < 0,025)
VOR RAUCHEN
NACH RAUCHEN


Herzfrequenz
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
(2p < 0,001)


Pulsamplituden (a) ($D_{III}$) (mm)
40
36
32
28
24
20
16
12
8
4
0
(0,05 > 2p > 0,025)
(0,025 > 2p > 0,02)
VOR R.
NACH 1 ZIGARETTE
NACH 2 ZIG.
5 MIN NACH R.


Quotient a/F ($D_{III}$)
(0,05> 2p >0,025)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
NACH 2 ZIG.


$D_I$ (a-h) (mm)
(2p=0,005)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
VOR RAUCHEN
NACH 1 ZIG.

Herzfrequenz:

Die Herzfrequenz nimmt bereits nach der 1. Zigarette deutlich und signifikant um 29,6 Schläge/min zu ($2p < 0{,}001$). Nach der 2. Zigarette fällt sie bei 4 Probanden um durchschnittlich 6,84 Schläge/min ab, bei einem Probanden nimmt sie weiterhin um 2,3 Schläge/min zu. 5 Minuten nach dem Rauchen fällt die Herzfrequenz bei allen Probanden um 12,2 Schläge/min wieder ab ($0{,}1 > 2p > 0{,}05$).

Herzfrequenz:

| | vor Rauchen | nach 1 Zigarette | nach 2 Zigaretten | 5 min. nach Rauchen |
|---|---|---|---|---|
| E (x) | 83,78 | 113,42 | 106,58 | 94,38 Schlä- |
| SDV (x) | 13,98 | 11,66 | 13,06 | 13,74 ge/min |
| SEM (x) | 6,25 | 5,21 | 5,84 | 6,14 |

Ultraschall-Doppler-Sonogramm:

Amplitude (a'), Gipfelzeit (b'):

Eine signifikante Veränderung dieser Strecken war nur bei der Gipfelzeit (b') 5 Minuten nach dem Rauchen meßbar. Sie nahm um 0,5 mm zu ($0{,}05 > 2p > 0{,}025$).

b'-Strecke:

| | nach 2 Zigaretten | 5 min. nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 4,0 | 4,5 | mm (1mm = 0,02s) |
| SDV (x) | 0 | 0,30 | |
| SEM (x) | 0 | 0,15 | |

Dauer einer USD-Aktion (g'):

Nach dem Rauchen der 1. Zigarette nimmt die Gesamtstrecke g' um 9,5 mm signifikant ab ($0,01 > 2p > 0,005$).

| | vor Rauchen | nach 1 Zigarette |
|---|---|---|
| E (x) | 37,7 | 28,2 mm (1mm=0,02s) |
| SDV (x) | 6,37 | 2,94 |
| SEM (x) | 2,85 | 1,31 |

Frühdiastolischer Dip (e'):

Der frühdiastolische Dip nimmt nach dem Rauchen der 1. Zigarette bei 3 der 5 Probanden zu, d.h., bei ihnen verstärkt sich der frühdiastolische Rückfluß. Die größte Veränderung war eine Negativierung um 2,5 mm. Die Veränderungen waren nicht signifikant ($0,2 > 2p > 0,1$). Die auffallendste Veränderung zeigte ein Proband, dessen Doppler-Grundlinie (diastolische Grundgeschwindigkeit) vor Rauchen 10 mm über der Null-Linie der Eichzacke und nach dem Rauchen 0,5 mm unter dieser Null-Linie lag (wahrscheinlich vor Versuch keine optimalen Ruhebedingungen).

Zigarettenrauchversuche mit nikotinfreier Zigarette

Hämoglobin (ges.), $Hb_E$, Erythrozytenzahl, Hämatokrit, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, Nüchtern-Blutzucker:

Bei allen Parametern waren keinerlei gerichtete oder signifikante Veränderungen zu messen.

Cholesterin (ges.):

Das Gesamtcholestern stieg während des Rauchens bei vier Probanden leicht um durchschnittlich 0,07 mmol/l an, bei einem Probanden fiel es um 0,12 mmol/l ab. Die Veränderungen waren nicht signifikant ($2p > 0{,}2$).

LDL-Cholesterin:

Ein signifikanter Anstieg ($0{,}02 > 2p > 0{,}01$) nach 15-minütigem Rauchen war beim LDL-Cholesterin zu verzeichnen. Der mittlere Anstieg betrug 0,13 mmol/l.

LDL-Cholesterin:

| | vor Rauchen | nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 2,51 | 2,64 | mmol/l |
| SDV (x) | 0,88 | 0,93 | |
| SEM (x) | 0,39 | 0,41 | |

HDL-Cholesterin:

Beim HDL-Cholesterin konnten keine Veränderungen nach dem Rauchen gemessen werden.

Triglyzeride:

Die Triglyzeride fielen nach dem Rauchen um 0,09 mmol/l äußerst schwach, jedoch signifikant ($0{,}05 > 2p > 0{,}025$) ab.

Triglyzeride:

| | vor Rauchen | nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 0,87 | 0,77 | mmol/l |
| SDV (x) | 0,58 | 0,54 | |
| SEM (x) | 0,26 | 0,24 | |

Laktatdehydrogenase (LDH):

Bei der LDH zeigten sich große Schwankungen in den Veränderungen (siehe Tabelle). Während bei einem Probanden die LDH um 34 U/l anstieg, fiel sie bei einem anderen um 5 U/l ab. Der mittlere Anstieg betrug zwar 8,8 U/l, die Irrtumswahrscheinlichkeit lag jedoch über 20% ($2p > 0,2$).

Blutdruck:

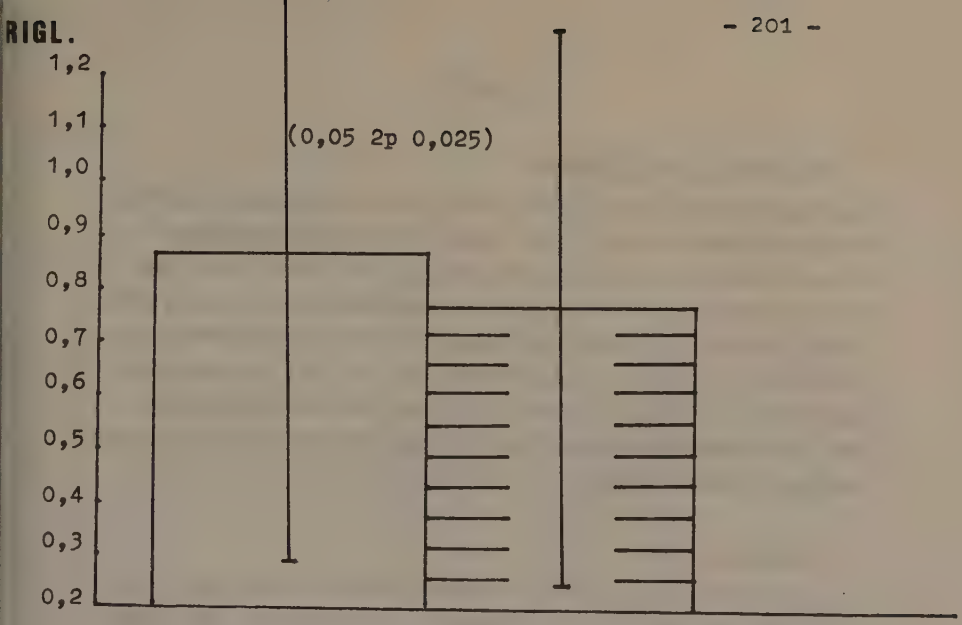
Auch hier veränderte sich der Blutdruck weder gerichtet noch signifikant.

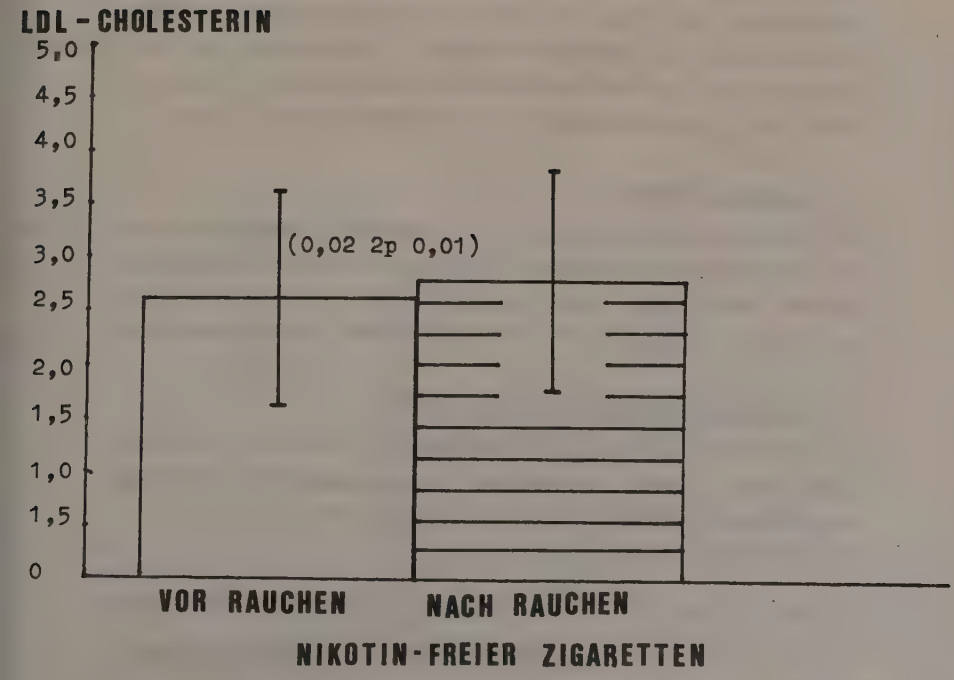
Kohlenmonoxidhämoglobin:

Das COHb erhöhte sich durch das 15-minütige Rauchen um durchschnittlich 1,74% COHb signifikant ($2p < 0,01$). Dabei war auffällig, daß sich das COHb bei den starken Rauchern (n=3) um durchschnittlich 2,2% COHb stärker erhöhte, als bei den Nichtrauchern (n=2) mit einer COHb-Erhöhung um nur durchschnittlich 1,05% COHb. Die Raucher (20-30 Zigaretten/Tag) hatten trotz 12-stündiger Zigarettenabstinenz vor dem Versuch einen durchschnittlichen Ausgangswert von 2,6% COHb, die zwei Nichtraucher einen COHb-Spiegel von 0,1% bzw. 0,9%.

COHb (n = 5):

| | vor Rauchen | nach Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 1,78 | 3,52 | % COHb |
| SDV (x) | 1,20 | 1,89 | |
| SEM (x) | 0,53 | 0,84 | |


RIGL.
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
(0,05 2p 0,025)


LDL - CHOLESTERIN
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
1,5
0
(0,02 2p 0,01)
VOR RAUCHEN
NACH RAUCHEN
NIKOTIN-FREIER ZIGARETTEN

Oxyhämoglobin ($O_2Hb$):

Das $O_2Hb$ zeigte bei 4 Probanden einen deutlichen Abfall um durchschnittlich 11,8% $O_2Hb$, bei einem Probanden stieg jedoch der Wert um 11,1% $O_2Hb$ an. Wie unter den Ergebnissen von Vol% $O_2$ noch zu erwähnen sein wird, war diese Blutprobe durch Luftblasen in der luftdicht abgeschlossenen Spritze aufgefallen ($2p > 0,2$) (siehe Diskussion!). Läßt man diese 5. Probe bei der Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit weg, so ergibt sich trotzdem noch keine Signifikanz ($2p > 0,1$).

Vol% $O_2$:

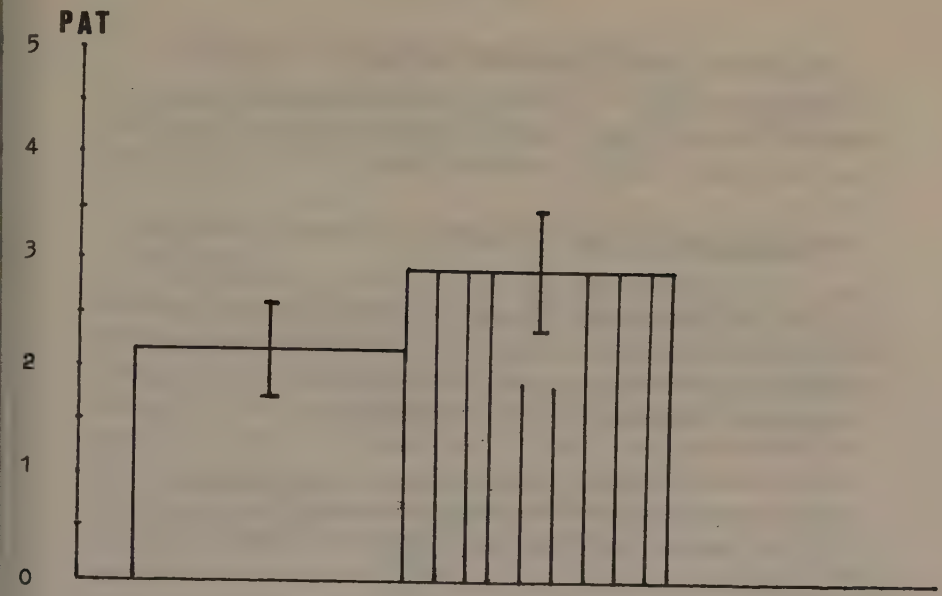
Auch hier war ein Abfall um durchschnittlich 2,68 Vol% $O_2$ nach dem Rauchen bei 4 Probanden nachweisbar. Bei einem Probanden (Nichtraucher) stieg, wie beim $O_2Hb$ schon aufgefallen war, auch die Vol% $O_2$ um 1,5 Vol% an. Wie bei den Ergebnissen über das Oxyhämoglobin bereits erwähnt, waren bei diesem Probanden die Voraussetzungen für eine exakte Messung durch zu lange "Kontamination" der Blutprobe mit Luft nicht erfüllt ($2p > 0,2$) (siehe Diskussion). Läßt man auch hier diese 5. Probe bei der Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit außer Acht, ergibt sich ebenfalls keine Signifikanz ($2p > 0,1$).

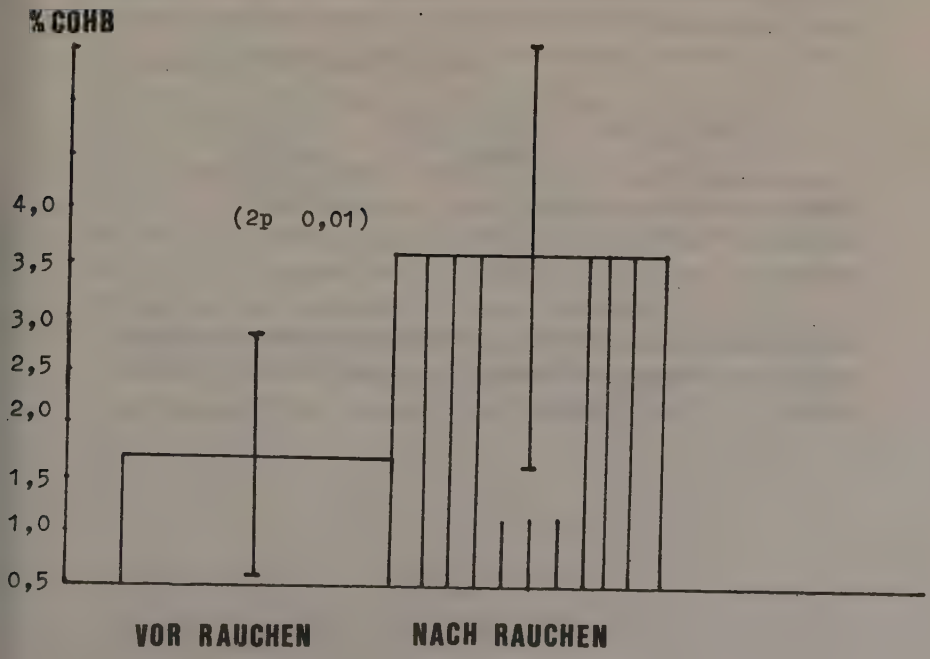
Glasperlentest

Der Glasperlentest zeigte nur schwache Veränderungen der Thrombozytenretention nach dem Rauchen. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($0,2 > 2p > 0,1$) und liegt innerhalb der Fehlergrenzen dieser Methode.

Plättchenaggregationstest (PAT):

Die Zunahme der Plättchenaggregation um durchschnittlich etwa 1 Stufe im PAT war signifikant. Die Irrtumswahrscheinlichkeit im Wilcoxon-Test lag unter 0,1% ($p < 0,001$).


PAT
5
4
3
2
1
0


% COHB
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
(2p 0,01)
VOR RAUCHEN
NACH RAUCHEN

Perkutaner Sauerstoff-Partialdruck:

Der gemessene $pO_2$ variierte zwischen 76 und 96 mmHg während des Rauchens, zeigte jedoch keine gerichteten oder signifikanten Veränderungen.

Pulsabfallzeit (c):

Bei den Rauchversuchen mit nikotinfreien Zigaretten war bei den Pulskurven lediglich die Pulsabfallzeit (c) einer Veränderung unterworfen. Nach 10-minütigem Rauchen war die c-Strecke um durchschnittlich 6,7 mm signifikant verkürzt ($0{,}05 > 2p > 0{,}025$).

| | vor Rauchen | nach 10 min. Rauchen | |
|---|---|---|---|
| E (x) | 40,1 | 33,4 | mm (1mm = 0,02s) |
| SDV (x) | 6,1 | 7,8 | |
| SEM (x) | 2,7 | 3,5 | |

Quotient c/d:

Der Quotient aus Pulsabfallzeit und arterieller Grundschwingungsdauer (c/d) war nach 10-minütigem Rauchen um 0,38 signifikant abgefallen ($0{,}02 > 2p > 0{,}01$).

| | vor Rauchen | nach 10 min. Rauchen | nach 15 min. Rauchen |
|---|---|---|---|
| E (x) | 3,03 | 2,64 | 3,45 |
| SDV (x) | 0,20 | 0,39 | 0,89 |
| SEM (x) | 0,09 | 0,17 | 0,40 |

Nach 15-minütigem Rauchen stieg dieser Quotient wieder um 0,81 an. Diese Veränderung war jedoch nicht signifikant ($0{,}2 > 2p > 0{,}1$).

Ultraschall-Doppler-Sonogramm (USD):

Bei diesen Untersuchungen konnten am Ultraschall-Doppler-Sonogramm keine auffälligen, gerichteten oder signifikanten Veränderungen gemessen werden.

Zeitliche Korrelation der akralen Pulskurve und der USD-Kurve:

Zusammen und gleichzeitig mit der Beschleunigung des Blutes in der A. radialis proximal des Handgelenkes während einer Herzaktion nimmt auch das Volumen des Daumenendgliedes zu. Eine Verzögerung ist aufgrund der kurzen Strecke nicht ableitbar. Das Volumen des Daumenendgliedes (Durchblutung) pro Herzaktion erreicht jedoch erst 0,04 Sekunden nach dem Gipfelpunkt der USD-Kurve (maximale Stromgeschwindigkeit) ihr Maximum. Ebenso tritt der Gipfel der dikroten Welle des Pulsoszillogramms 0,02 Sekunden nach dem Gipfel der dikroten Welle des USD-Sonogramms auf.

Während der Rauchversuche blieben diese zeitlichen Korrelationen konstant und zeigten keine Veränderungen.

CO-Konzentration im Rauch:

Mit sog. Spürröhrchen der Firma Dräger (Kohlenoxid 0,1%/a) wurde die CO-Konzentration im Rauch eines Zuges (Zugvolumen) sowohl der Einheitszigarette E 76 als auch der selbstgefertigten Salatzigarette bestimmt. Die Werte zeigten eine deutliche Abhängigkeit von der Größe der Glutzone: Bei kleiner Glutzone, wie sie beim Anrauchen der Zigarette besteht, konnten 0,2 Vol% CO, bei größerer Glutzone, vor allem nach weiterem Abrauchen, 0,4 Vol% CO gemessen werden. Einheits- und Salatzigarette zeigten die gleichen Werte.

$SO_2$-Konzentration im Rauch:

Wie oben konnte mit entsprechenden Spürröhrchen (Schwefeldioxid 20/a) die $SO_2$-Konzentration in einem Zugvolumen gemessen werden. Sie betrug 150-200 ppm $SO_2$. Auch hier war kein Unterschied zwischen den beiden Zigarettentypen feststellbar.

In einer weiteren Untersuchung an Personen, die in der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München untersucht worden waren, wurden bei 100 Männern und 93 Frauen im Alter von 22 bis 42 Jahren einige Blutwerte bestimmt: Hb, $Hb_E$, Erythrozytenzahl, Hämatokrit, Leukozytenzahl, BSG.

Dabei fanden wir bei den Rauchern ein erhöhtes Hämoglobin. Dieser Befund war bei den männlichen Rauchern stärker ausgeprägt ($p = 0{,}01$) als bei den weiblichen ($0{,}05 < p < 0{,}1$):

Raucher (männl.): Hb = 160,8 $\pm$ 10,0 g/l
Nichtraucher (männl.): Hb = 154,1 $\pm$ 10,2

Raucher (weibl.): Hb = 137,9 $\pm$ 8,4
Nichtraucher (weibl.): Hb = 134,5 $\pm$ 9,9

Die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten war bei den Männern positiv, aber äußerst schwach korreliert mit dem Hämoglobinwert:

Zigarettenzahl (x) / Hb (y):
$y = 156{,}6 + 0{,}21\ x$ ($\varrho = 0{,}125$)

Von den untersuchten Männern waren 56% Raucher und 5% Exraucher, von den untersuchten Frauen waren 47,3% Raucherinnen, nur 1,1% haben das Rauchen aufgegeben.

Männer, jünger als 33 Jahre, rauchten nach Angabe im Mittel 16,6 Zigaretten/Tag, älter als 33 Jahre im Mittel 20,8 Zigaretten/Tag. Die Frauen, jünger als 32 Jahre, rauchten 11,1 Zigaretten/Tag, älter als 32 Jahre im Mittel 14,4 Zigaretten/Tag.

Unter den männlichen Arbeitern fanden wir 54,8% Raucher, 38,4% Nichtraucher und 6,8% Exraucher.

Unter den männlichen Angestellten waren 23,7% Raucher, 57,9% Nichtraucher und 18,4% Exraucher.

Unter den weiblichen Arbeitern fanden wir 36,8% Raucher und 63,2% Nichtraucher.

Unter den weiblichen Angestellten waren 49,3% Raucher und 50,7% Nichtraucher.

| | Raucher | Nichtraucher | Ex-Raucher | |
|---|---|---|---|---|
| männl. Arbeiter | 54,8 | 38,4 | 6,8 | % |
| männl. Angestellte | 23,7 | 57,9 | 18,4 | % |
| weibl. Arbeiter | 36,8 | 63,2 | - | % |
| weibl. Angestellte | 49,3 | 50,7 | - | % |

# 4. BEURTEILUNG UND DISKUSSION

## 4.1. Viskosimetrie

Durch die nahezu unüberschaubar gewordene Anzahl von Veröffentlichungen über die Viskositätsmessung zieht sich ein Streit, der für den Kliniker wie Forscher ein gewisses Maß an Undurchschaubarkeit erlangt hat. Dieser Streit bezieht sich hauptsächlich auf die Argumentationen der Vertreter des Platte/Kegel-Viskometers contra die Vertreter des Kapillarviskometers. An dieser Stelle soll versucht werden, etwas mehr Licht in diesen Streit zu bringen, zumal vergleichende Messungen mit oben genannten Geräten durchgeführt wurden.

Als 1961 Wells, Denton und Merril (343) ein neues Platte/Kegel-Viskometer vorstellten, kritisierten sie die bereits bestehende Methode des Kapillarviskometers:

Um die Viskosität einer "anomalen", nicht-Newtonschen Flüssigkeit wie Blut zu bestimmen, ist es nötig, diese Flüssigkeit definierten Schergraden und Scherkräften auszusetzen, wobei beide Faktoren getrennt voneinander variierbar sein müssen. Dies ist mit dem Rotationsviskometer möglich, und es kann so ein nahezu vollständiges Viskositätsprofil erhalten werden. Bei Kapillarviskometern ist dies nicht möglich, da die Scherkraft in einer Röhre von O (im Axialstrom) bis zu einem Maximum (in Wandnähe) ansteigt. Im Fall von nicht-Newtonschen Flüssigkeiten verhält sich die Scherrate, von der Gefäßachse zur Wand hin betrachtet, nicht linear zum Radius des Gefäßes.

Bei Vorliegen einer Newtonschen Flüssigkeit besteht eine lineare Beziehung zwischen Scherrate und Scherkraft und es kann von der einen Komponente die andere abgeleitet werden. Bei diesen Newtonschen Flüssigkeiten ist die Ableitung der Scherrate aus der beobachteten Scherkraft möglich und das Kapillarviskometer erscheint brauchbar. Bei nicht-Newtonschen Flüssigkeiten ist keine lineare Beziehung zwischen Scherkraft und Scherrate gegeben. Eine Ableitung der Scherrate aus der Scherkraft wäre nur bei Kenntnis einer mathematischen Beziehung möglich. Die Vertreter des Kapillarviskometers (250, 339) halten dem entgegen, daß die Ableitung der Viskosität des Blutes aus der Formel von Poiseuille

$$\eta = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{\dot{Q} \cdot 1 \cdot 8}$$

$\eta$ = Viskosität
$\Delta P$ = Druckabfall
$r$ = Radius der Röhre
$1$ = Länge der Röhre
$\dot{Q}$ = Strömungsgeschwindigkeit

durch Messung des Druckabfalls deshalb legitim sei, da das Kapillarviskometer nur bei hohen Scherraten mißt. Dies ist ein Bereich, in dem auch Blut fast Newtonsches Verhalten annimmt, die Viskosität also bei verschiedenen Scherraten annähernd konstant bleibt und eine lineare Beziehung zwischen Scherkraft und Scherrate besteht. Da diese Voraussetzungen erfüllt sind, ist eine Errechnung der apparenten Viskosität aus obiger Gleichung scheinbar möglich. Das Poiseuillesche Gesetz ist gültig für: 1. starre Röhren, 2. homogene Flüssigkeiten (bei hoher Fließgeschwindigkeit im Falle des Blutes annähernd gegeben), 3. laminare Strömungen, 4. benetzbare Wandungen.

Die Gleichung zeigt aber auch, daß das Verhältnis Druckabfall zu Strömungsgeschwindigkeit, d.h. der Widerstand, von der Viskosität des Blutes und den geometrischen Faktoren der Röhre (l, r) abhängt und somit nur für eine bestimmte Röhre die Größe der Viskosität wiedergibt. In vivo jedoch, wo die Bedingungen 1.-3. der Poiseuilleschen Gleichung nicht oder nur teilweise erfüllt sind, wo die Zahl und Größe der perfundierten Gefäße unter den verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen ständig wechseln, hängt der Strömungswiderstand innerhalb des Kreislaufs sowohl von den geometrischen Gegebenheiten als auch von der Blutviskosität ab. Aussagen über die hämodynamischen Auswirkungen der mittels Kapillarviskometer gemessenen Viskositätsänderungen sind zumindest so lange nur in sehr beschränktem Maße möglich, so lange die Geräte mit nur einer Kapillare arbeiten. Bei niederen Strömungsgeschwindigkeiten und somit niederen Scherkräften ist jede Viskositätsmessung mittels eines Kapillarviskometers zwingend falsch, da das Newtonsche Strömungsverhalten des Blutes nicht mehr gewährleistet ist. Unter einer Scherrate von $106^{-1}$ geht das Strömungsverhalten des Blutes nachgewiesenermaßen in ein nicht-Newtonsches über (343, 255); soweit es überhaupt möglich ist, diesen Schergradbereich so exakt zu definieren.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß das Platte/Kegel-Viskometer, bereits aus physikalischen Überlegungen gefolgert, eine genauere und umfangreichere Viskositätsmessung erlaubt als das Kapillarviskometer. Das Kapillarviskometer (in unserem Falle das "HERAEUS") ist vom bedienungstechnischen Standpunkt her gesehen ein leicht zu handhabendes Gerät, besonders wegen seiner Möglichkeit der schnellen Bestimmung und Reinigung. Auch die Fehlerbreite der Bestimmungen ist

erstaunlich gering. Aber auch dieses von uns benutzte Gerät arbeitet mit einer akzeptablen Scherrate von 858 $s^{-1}$ und einer, nach oben gesagtem, nicht akzeptablen Scherrate von 42 $s^{-1}$.

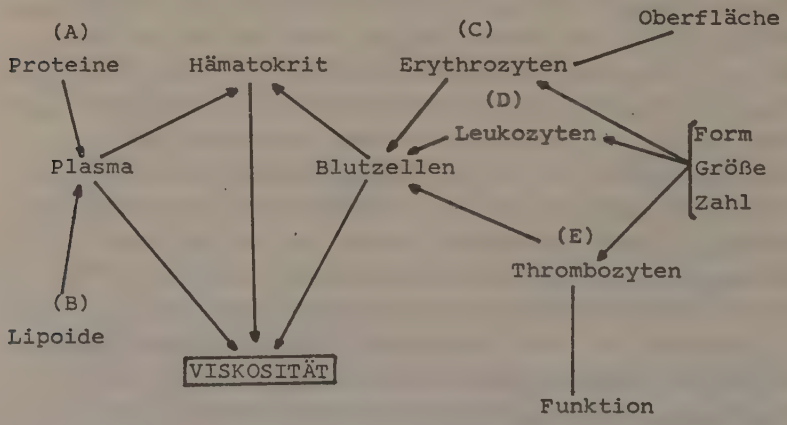
Von Schmid-Schönbein (311) wird ebenfalls betont, daß die Viskositätsbestimmung mit Rohrrheometern nicht vollständig ist, wenn nicht präzise der Hämatokrit und die Plasmaviskosität mitgemessen wird. Dann läßt sich die Viskosität des schnellströmenden Blutes anhand eines Nomogramms (s.o.) errechnen, wenn sichergestellt ist, daß die Erythrozyten normal verformbar sind. Er geht von der bekannten Tatsache aus, daß die Viskosität des schnellströmenden Blutes in kleinen Gefäßen wesentlich geringer ist als die in großlumigen. Insbesondere spielt der Hämatokritwert, der für die gemessene Viskosität in großlumigen Gefäßen ein wesentlicher Faktor ist, um so weniger eine Rolle, je kleiner der Kapillarradius wird. Von Bedeutung ist außerdem, daß das Kapillarviskometer eigentlich nicht mit einer Kapillare im physiologischen Sinne arbeitet, d.h. die Röhre mit 1 mm Durchmesser ist für eine Kapillare zu groß gewählt. In der hämorheologischen Betrachtung haben anderseits gerade die größeren bis mittleren Koronargefäße am Herzen eine besondere Bedeutung; ihr Durchmesser beträgt etwa 1-1,5 mm.

Inwieweit nun die in-vitro-Meßwerte der apparenten Viskosität mit den tatsächlichen in-vivo-Werten übereinstimmen, ist ein weiteres Problem. Immer wieder konnte durch Tierversuche gezeigt werden, daß die Viskosität in vivo weitaus geringer ist, als die apparente Viskosität in vitro (348, 200, 245, 79). Djojosugito (79) verglich die Meßwerte zwischen einem Wells-Brookfield-Platte/Kegel-Viskometer mit den Werten, die er an einem präparierten Katzenhinterlauf er-

hielt. Er fand unter den "in vivo"-Bedingungen eine um nahezu 50% niedrigere Viskosität als am Platte/Kegel-Viskometer bei niederen Scherraten. Besonders zum Nachdenken regen aber folgende Befunde an: Bei sehr langsamem Blutfluß zeigt die Viskosität in vivo eher ein Abfallen als ein Ansteigen, ganz im Gegensatz zu den Messungen in vitro bei niedrigen Scherraten. Bei den niedrigen Fließgeschwindigkeiten in vivo wurde nicht einmal der Wert erreicht, der bei höchsten Scherraten in vitro erzielt werden konnte.

Wozu dann überhaupt noch Viskositätsmessungen in vitro?

Die Viskosität wird wie oben beschrieben durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflußt. Die folgende Abbildung (nach 339) soll dies verdeutlichen:




Den einzelnen Determinanten sind folgende pathologische Verhältnisse zuzuordnen:

(A): Dysproteinämie, Paraproteinämie, Koagulopathien
(B): Hyper- und Hypolipoproteinämie
(C): Polyglobulie, Polyzythämie, Anämien
(D): Leukosen, Leukopenie, Agranulozytose
(E): Thrombozytose, Thrombopenie, Thrombopathie
(339)

Die Viskositätsmessung in vitro liefert Werte für die apparente Viskosität. Werden diese Werte mit den verschiedenen Krankheitsbildern und deren Verläufe in Relation gesetzt, so zeigt sich für die Viskometrie ein durchaus wichtiger diagnostischer Anwendungsbereich. Dies gilt für das Platte/Kegel- und das Kapillarviskometer gleichermaßen.

Zur angewandten Methode ist folgendes kritisch zu bemerken: Ehrly (84) fand einen zirkadianen Rhythmus der Blutviskosität bei seinen Probanden. Der Viskositätswert erreicht um etwa 10,00 Uhr vormittags sein Maximum. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte allerdings auch die Blutabnahme bei unseren Untersuchungen. Während der Nacht konnte eine spontane Hämodilution mit einem Abfall der Viskositätswerte beobachtet werden. Im ganzen stimmt diese zirkadiane Viskositätskurve erstaunlich gut mit der Kurve der muskulären und geistigen Aktivität überein. Die beobachteten Viskositätsschwankungen hatten ein Ausmaß von 0,5 mPa•s. Bei unseren Untersuchungen wurde das Blut zwischen 9,00 und 10,00 Uhr morgens abgenommen, somit war der jeweils höchste Viskositätswert im zirkadianen Tagesprofil dargestellt.

Weber (339) maß eine Senkung der Blutviskosität um 0,5 mPa•s nach dem Trinken von 500 ml Tee. Diese Viskositätssenkung hält ungefähr 35-40 Minuten an. Bei unseren Untersuchungen konnte nicht ausgeschlossen werden, daß die ambulanten Patienten vor der Blutentnahme keine Flüssigkeit zu sich genommen hatten.

Verschiedene Autoren (201, 255) fanden keine signifikante Veränderung der Blutviskosität, wenn es bis zu zwei Tagen aufbewahrt oder ganz frisch gemessen wurde. Durch die kurzzeitige Aufbewahrung des Blutes bei 37°C in unserem Labor ist also eine Veränderung der Werte nicht denkbar.

Von Rand und Mitarbeiter (255) wurden Blutproben, die mit getrocknetem EDTA versetzt waren, mit anderen Blutproben verglichen, und es war dadurch keine Änderung der Blutviskosität festzustellen.

Mögliche Einflüsse auf die Blutviskosität sind allerdings durch den Einstich einer Kanüle in die Vene denkbar. Eine kurzzeitige Erhöhung der Blutviskosität nach einer solchen "Verletzung" wurde auch bereits beobachtet (250). Ebenso dürfte die Blutviskosität allein schon durch den Kontakt an Fremdoberflächen verändert werden.

Obwohl die Meßwerte des "HERAEUS"-Gerätes bei niederer Scherrate gemäß obigen Überlegungen nicht akzeptiert werden können, wurden sie trotzdem zum Vergleich mit den Werten des Platte/Kegel-Gerätes herangezogen. Vergleicht man beide Geräte bei der jeweils hohen und niederen Scherrate, so kann man strenge Korrelationen feststellen. Erstaunlicherweise korrelieren beide Geräte bei den niederen Scherraten stärker als bei den hohen. Wie erwähnt, lag die Viskosität, vom "HERAEUS"-Kapillarviskometer gemessen, bei den niederen Scherraten sowohl bei Männern wie auch bei Frauen höher als mit dem Platte/Kegel-Gerät gemessen. Bei den hohen Scherraten zeigte das "HERAEUS"-Gerät bei den Frauen eine höhere, bei den Männern eine niedrigere Viskosität an als das Platte/Kegel-Gerät. Diese doch relativ enge Beziehung beider Geräte wird besonders bei den niederen Scherraten fragwürdig, wo doch bei beiden Geräten verschiedene Scherraten vorliegen:

| | niedere Scherrate | hohe Scherrate |
|---|---|---|
| HERAEUS (25°C) | 42 $s^{-1}$ | 858 $s^{-1}$ |
| Platte/Kegel (37°C) | 15,6 $s^{-1}$ | 78 $s^{-1}$ |

Ab einer Scherrate von 78 $s^{-1}$ aufwärts verändert sich die Viskosität nicht mehr sehr stark und die hohen Scherraten der beiden Geräte können miteinander verglichen werden. Zwischen der Scherrate von 42 $s^{-1}$ und 15,6 $s^{-1}$ müßte jedoch ein deutlicher Unterschied der Blutviskositäten gefunden werden. Dies ist der Fall, jedoch erstaunlicherweise nicht so ausgeprägt wie erwartet. Die höheren Viskositätswerte bei den Männern lassen sich eindeutig vom höheren Hämatokrit ableiten, den die Männer gegenüber den Frauen haben.

Die in den Ergebnissen aufgeführte "Alternativkurve" zur Exponentialkurve im Verhalten des Hämatokrits zur Viskosität entstand aus folgender physiologischer Überlegung:

In der ganzen uns bekannten Literatur über die Beziehung Hämatokrit zu Viskosität ist von einem exponentiellen Verhalten beider Faktoren zueinander die Rede. Natürlich bietet sich die Exponentialfunktion für ein überproportionales Verhalten zweier Faktoren zueinander besonders in der Medizin immer wieder an. An keiner Stelle aber wird dieser Zusammenhang hinreichend bewiesen. Die Exponentialkurve hat die Eigenschaft, eine Parallele zur y-Achse beim Wert HKT = 1 der x-Achse zu schneiden; d.h. beim Wert HKT = 1 würde

die Viskosität einen festen Wert annehmen. Beim theoretisch gedachten Zustand HKT = 1 wäre also kein Plasma mehr vorhanden, die Blutzellen jedoch könnten durch entsprechend hohe Schubspannungen noch gegeneinander verschoben werden, Hämolyse nicht vorausgesetzt. In diesem Fall würde die Viskosität einen unendlichen Wert annehmen, was eine Hyperbel als Beziehungskurve mit asymptotischer Annäherung an die gedachte Parallele zur y-Achse auf dem Wert x = 1 (HKT = 1) fordert. Man mag einwenden, daß dieser hypothetische Zustand (HKT = 1) den Begriff der Viskosität nicht mehr rechtfertigt, sondern daß ein elastischer Körper vorliegt. Außerdem ist dieser Bereich (HKT > 0,8 und HKT < 0,3) für physiologische Verhältnisse nicht mehr von Belang. Trotzdem wird die exponentielle Form der Kurve mehrmals in der Literatur als eine Art Eichkurve angeführt, wo von einem Wert auf den anderen geschlossen werden könne. Nimmt man als Alternative nun die Hyperbel, so sieht man bei der aus unseren Meßwerten gewonnenen Kurve (Abb. 21, 22), wo sie sich mit der Exponentialkurve trifft, und ab wann sie deutlich von der anderen abweicht. In der Abschätzung der Plasmaviskosität zeigen sie beide deutlich verschiedene Werte (!).

Aufgrund der geringen Streuung unserer Werte in Bezug auf den Hämatokrit und letztlich auch der geringen Fallzahl konnte eine Entscheidung für oder gegen eine der beiden Kurven nicht getroffen werden, zumal sich die Summe der Abweichungsquadrate beide Male völlig entsprachen. Um mehr Aufschluß über den Zusammenhang von HKT und Viskosität zu erhalten, wären Messungen mit Blut bei verschiedenen und äußerst extremen Hämatokritwerten nötig. Die nötigen Extremwerte liegen natürlich in vivo nicht vor und müßten künstlich in vitro hergestellt werden. Obwohl diese hypothetischen Überlegungen stark kri-

tisiert werden können, sollten beide Lösungsmöglichkeiten diskutiert und schließlich eine von beiden mathematisch bewiesen werden. Die Vorteile für die Viskositätsmessung sind offensichtlich.

Zuletzt sei noch die Viskositätsmessung bei zwei verschiedenen Temperaturen besprochen.

Gleich zu Anfang muß bemerkt werden, daß die Fallzahl (n=5 bzw. n=6) zu niedrig ist, um eindeutige Aussagen zu machen. Nachdem vergleichende Untersuchungen bei zwei verschiedenen Temperaturen bereits vorliegen (255), sollten diese lediglich bestätigt und Tendenzen festgestellt werden. Hauptgrund für diese Untersuchung war der Sachverhalt, daß zwei Viskometer verglichen wurden, die sich nicht nur in ihren Scherraten voneinander unterscheiden, sondern auch in den Temperaturen, bei denen sie messen:

HERAEUS-Kapillarviskometer: 25°C
Platte/Kegel-Viskometer: 37°C

Die Korrelationen für diese Verhältnisse wurden oben angegeben. Nun wurde die Temperatur des Platte/Kegel-Viskometers auf 25°C erniedrigt, so daß gleiche Bedingungen vorlagen. Bei den Ergebnissen wurde deutlich, daß die Standardabweichung bei niederer Scherrate auffallend groß wurde und im Vergleich zum "HERAEUS"-Gerät weitaus höher lag: bei niederen Scherraten um 4,72 mPa·s. Die Geräte korrelierten bei hohen Scherraten weniger gut miteinander als vorher, bei den niederen Scherraten war keine Korrelation bzw. eine negative vorhanden, die nicht verwertet werden konnte. An dieser letzten Tatsache könnte die geringe Fallzahl schuld gewesen sein. Grundsätzlich ist aber zu sagen, daß die erhöhten Viskositätswerte des Platte/Kegel-Gerätes bei

25°C mit den "HERAEUS"-Werten noch weniger übereinstimmen als dies bei verschiedenen Temperaturen ("HERAEUS"-Viskometer 25°C - Platte/Kegel-Viskometer 37°C) der Fall war.

Die Beziehung der Temperatur zur Viskosität ist eine exponentielle (s.o.).

## 4.2. Beurteilung und Diskussion der Rauchversuche

Ausgehend von den Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Marshall (s.o.) am Miniaturschwein und deren Befunde über die akuten Auswirkungen von Zigarettenrauch, Nikotin, Kohlenmonoxid und Hypoxie auf das Gefäßsystem sollten die Ergebnisse, welche am Tiermodell gewonnen wurden, am Menschen (soweit möglich) überprüft und gegebenenfalls auf ihn übertragen werden. Die meisten oben aufgeführten eigenen ex-vivo-Messungen wurden, wie beschrieben, auch bei den Tierversuchen nach einem festen Programm durchgeführt. Zu diesem Programm gehörte die Hämatokritbestimmung, die Viskositätsmessung, die Thrombozytenfunktionstests, die Bestimmung von Hämoglobin, mittlerem korpuskulärem Hämoglobin ($Hb_E$), Erythrozyten-, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, LDH, Triglyzeriden, Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin. Dieses Programm wurde mit möglichst wenig Abänderungen für die Untersuchungen am Menschen übernommen. Bei der ersten Teilstudie wurde die Bestimmung der Lipoproteine mittels einer Lipidelektrophorese hinzugefügt. Die Methode der Viskositätsmessung mittels eines Kapillarviskosimeters wurde im vorhergehenden Kapitel diskutiert. Für hohe Scherraten sind die Viskositätswerte gut zu akzeptieren. Im Rahmen der zweiten Teilstudie, die wegen der relativ kleinen Anzahl der Probanden zum Teil als Pilotstudie zu betrachten ist, wurden die Bestimmung des Carboxyhämoglobins, der Nüchtern-Blutglukose, der Laktatdehydrogenase (LDH), sowie der akralen Durchblutung und der Blutstromgeschwindigkeit und -richtung mittels der Ultraschall-Doppler-Methode mit in die Studie aufgenommen.

Da immer zur gleichen Tageszeit Blut abgenommen wurde, bleibt ein möglicher zirkadianer Rhythmus, z.B. der Viskosität des Vollblutes (84), außer Acht. Dies gilt auch für alle anderen angewandten Tests.

Inwieweit die wiederholte Stichverletzung mit der Kanüle einen Einfluß auf die einzelnen Parameter gehabt haben könnte, ist schwer zu beurteilen. Man war auf alle Fälle bemüht, die Punktion der Vene bei jedem Probanden nach gleichem Modus zu vollziehen, was durchwegs gelang. Wir gingen von der Überlegung aus, daß eine Braunüle, die in der Armvene für etwa 60 Minuten verbleiben hätte müssen, einen stärkeren aggregationsfördernden Reiz auf die Thrombozyten ausüben wurde als eine dreimalige Punktion.

Der Einfluß einer gewissen Streßsituation, z.B. durch die Übelkeit, über die alle Probanden bei der ersten Teilstudie nach der 4.-5. Zigarette klagten, kann einen Einfluß auf die Ergebnisse gehabt haben. Dieser Einfluß war auf ein Minimum zu beschränken, indem bei weiteren Rauchversuchen nur noch 2 Zigaretten geraucht wurden. Hierbei war auffällig, daß die Probanden die nikotinfreien Zigaretten weitaus besser vertragen hatten als die Standard-Nikotinzigarette, was auf das Nikotin als Auslöser für die beschriebene Streßsituation hinweist. Die ausgeprägt sympathikotonen Effekte des Nikotins, wie blasse Haut, starke Schweißabsonderung, Fingertremor u.s.w., waren bei der nikotinfreien Zigarette nicht aufgetreten. Die vereinzelt aufgetretenen Brechreize sind wohl eher auf subjektive geschmackliche Mißempfindungen der ja nüchternen Probanden zurückzuführen und waren auch bei den nikotinfreien (Salat) Zigaretten vereinzelt aufgetreten. Der gewohnheitsmäßige Raucher inhaliert auch nur in besonderen Streßsituationen bis zu 2 mal pro Minute mit derart tiefen "Lungenzügen", wie unsere Probanden es taten. Auffallend war weiterhin, daß die Nichtraucher unter

den Probanden das Rauchen nicht schlechter vertragen haben als die Raucher.

Obwohl wir bemüht waren, die Rauchtechnik so weit wie möglich zu standardisieren, können trotz genauester Anweisung und Beobachtung der Probanden leichte Unterschiede in den Rauchtechniken nicht ausgeschlossen werden, zumal sich bei der ersten Teilstudie drei, bei der zweiten zwei Nichtraucher unter den Probanden befanden. Diese Nichtraucher haben das Rauchen nicht nur nicht schlechter vertragen, sondern es waren außerdem keine akuteren oder weniger akuten Wirkungen des Rauchens meßbar, wenn man vom niedrigeren Ausgangswert und dem weniger starken Anstieg beim COHb absieht. Dieser geringere Anstieg dürfte auf eine "schlechtere" Rauchtechnik der Nichtraucher zurückzuführen sein.

Die Einflüsse, denen Cholesterin und Lipoproteine unterliegen, sind äußerst vielschichtig. Hierzu gehören körperliche Aktivität, der Monatszyklus der Frau, zirkadiane und sogar jahreszeitliche Schwankungen und vor allem die Ernährungsweise, auch noch nach 12-stündigem Fasten. Die Technik der Blutentnahme ist ebenfalls bedeutsam. Akute und deutliche Veränderungen der Lipide und Lipoproteine werden durch Änderungen der Körperlage bzw. stark venöse Stauung bewirkt. Dieser Effekt beruht auf Veränderungen des Plasmavolumens. Cholesterin z.B. steigt beim Wechsel vom Liegen zum Stehen oder bei starker venöser Stauung um etwa 10% an (304).

Wenn im Rahmen der ersten Teilstudie von Ergebnissen "nach Rauchen" die Rede ist, so darf nicht vergessen werden, daß das Rauchen direkt im Anschluß an ein Scheinrauchen erfolgte. Dieses vorherige Scheinrauchen könnte einen nicht unerheblichen Einfluß auf das anschließende Rauchen gehabt haben, was bei den Hämatokritwerten auffällig wurde.

Die Erhöhung des Hämatokrits nach Scheinrauchen könnte auf einem Efflux von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem beruhen, ausgelöst durch die periodischen tiefen Inspirationen. Ebenso, und vielleicht eher, wäre das Ansteigen des Hämatokrits allein durch das 40-minütige ruhige Sitzen und dadurch bedingte hydro- und hämodynamische Veränderungen denkbar. Weiterhin ist denkbar, daß das Nicht-Trinken während des Versuches einen Einfluß auf Hämatokrit und Viskosität gehabt haben könnte. Diese Änderungen des Hämatokrits allein durch das Scheinrauchen sind allerdings so wenig ausgeprägt, daß sie innerhalb der Fehlerbreite der Meßmethode (Mikrohämatokritzentrifuge) betrachtet werden können.

Da nach dem Scheinrauchen sonst keinerlei Veränderungen bei den Meßdaten zu verzeichnen waren, kann die spezifische Atmung, wie sie der Raucher beim Zug an einer Zigarette immer wiederholt, als ohne nennenswerten Einfluß auf Viskosität, Thrombozytenfunktion und Lipoproteine betrachtet werden. Da nach dem Scheinrauchen auch eine Blutabnahme erfolgte, scheint auch die zweimalige Punktion der Vene keinen maßgeblichen Einfluß auf obige Parameter (vor allem Thrombozytenfunktion) zu haben.

Im Gegensatz zu manchen Autoren (64, 315, s.o.), auch zu Marshall und Mitarbeiter bei den Untersuchungen am Miniaturschwein (206, 211), konnte von uns in dieser Studie keine Veränderung der Vollblutviskosität nach dem Rauchen von 5 Zigaretten gemessen werden. Diese Ergebnisse stimmen wiederum mit denen anderer Autoren (203, 85, s.o.) überein. Eine vollständige Erklärung für die gefundenen Unterschiede zwischen unseren Befunden und den Angaben in der Literatur kann derzeit nicht gegeben werden. Ein wichtiger Gesichtspunkt ist die Tatsache, daß wir nur junge, gesunde Personen untersuchten, um so den Einfluß anderer die Hämorheologie beeinflussender Faktoren weitgehend auszuschließen, während dies bei den er-

wähnten anderen Untersuchungen nicht immer möglich war. Bei den Untersuchungen über den "chronischen" Einfluß des Rauchens wurden in fast allen Fällen auch ältere Personen miterfaßt und zum Teil der Personenkreis nicht weiter charakterisiert. Der beschriebene Hämatokritanstieg nach Scheinrauchen, vielleicht bedingt durch das 40-minütige ruhige Sitzen, könnte bei zu frühzeitigem Rauchbeginn und Messung einen Viskositätsanstieg durch Rauchen vortäuschen. Andererseits fanden die oben erwähnten Autoren den Viskositätsanstieg vornehmlich bei niederen Scherraten mit einem Wells-Brookfield-Rotations-Viskometer, der von uns für diese Studie nicht benützt wurde. Bei uns wurde die Vollblutviskosität bei niederen Scherraten mit dem oben beschriebenen Kapillarviskometer bestimmt, das in diesem Schergradbereich problematisch erscheint (s.o.). Bei gleichen oder ähnlichen Untersuchungen sollte demnach in Zukunft nur noch das Platte/Kegel-Viskosimeter Verwendung finden. Vor allem die niederen Scherraten unter 50 $s^{-1}$ könnten deutliche Ergebnisse liefern.

Die erhöhte Blutviskosität des Rauchers geht parallel mit dessen wahrscheinlich CO-induzierter Polyglobulie und Hämatokriterhöhung, was als chronische Auswirkung des Zigarettenrauchens zu betrachten ist. Eine akute Wirkung scheint eher unwahrscheinlich. Dazu paßt auch, daß von uns eine Erhöhung des Hämatokrits nach Rauchen von 5 Zigaretten nicht gefunden werden konnte.

Landgraf und Mitarbeiter (195) fanden bei einem relativ großen Kollektiv, daß Veränderungen der hämorheologischen Parameter bei jüngeren, gesunden Rauchern verglichen mit Nichtrauchern nicht sehr ausgeprägt waren, während die meisten anderen Untersucher, die auch ältere Personen in ihre Messungen mit einbezogen haben, doch deutliche Veränderungen der Fließeigenschaften des

Blutes beschreiben. Aufgrund dieser Diskrepanz muß überlegt werden, ob nicht erst eine viele Jahre dauernde Zigarettenrauchexposition zu rheologischen Veränderungen des Blutes führt. Auch nach dem Rauchen von 2 sowohl nikotinhaltigen als auch nikotinfreien Zigaretten war kein Anstieg des Hämoglobins, $Hb_E$, Erythrozyten- und Leukozytenzahl zu verzeichnen, obwohl bei unseren Untersuchungen an 100 Männern und 93 Frauen das Hämoglobin bei den Rauchern signifikant erhöht war; bei den männlichen Rauchern stärker als bei den weiblichen. Diese chronischen Auswirkungen des Rauchens dürften durch die Blockierung des Hämoglobins für den Sauerstofftransport durch die Bildung des COHb bedingt sein. Die CO-induzierte Polyglobulie kann einmal als kompensatorische, durch $O_2$-Mangel des Gewebes aufgefaßt werden, zum anderen kennt man die sog. Reizpolyglobulie bei chronischer Einwirkung chemischer Substanzen. Welche Wirkung das CO oder andere Substanzen des Zigarettenrauchs ausüben, müssen weitere Untersuchungen klären (mittlerer COHb-Anstieg nach dem Rauchen von drei nikotinfreien Zigaretten: 1,74 Absol.% COHb). Eine relative Polyglobulie durch Verminderung des Plasmavolumens, wie man sie bei der akuten Höhenkrankheit auch vorfindet, sollte gemäß den Ergebnissen oben zitierter Autoren (2, 17, 287, 296) weiterhin in die Betrachtung miteinbezogen bleiben.

Als die wohl wichtigsten Akutwirkungen in der Studie sind die Veränderungen der Thrombozytenfunktion anzusehen. Da die Thrombozytenadhäsion in vitro immer nur als Adhäsion an Fremdoberflächen, wie Glas, gemessen wird, wird der Begriff "Retention" dem der Adhäsion vorgezogen. Ob diese gemessene Retention durch Fremdoberflächen der Adhäsion in vivo gleichgesetzt werden kann, ist ein vieldiskutiertes Problem. Birnstingl und Mitarbeiter (41) gebrauchen den Begriff der "platelet-

stickiness" (Klebrigkeit) für die Retention der Plättchen an Glasoberflächen. Es ist denkbar, daß die Retention in der Glasperlensäule durch eine gesteigerte Aggregation der Thrombozyten hervorgerufen wird. Größere Aggregate könnten die Glasperlensäule schlechter passieren und würden so retiniert. Auch der Counter, mit dem die Thrombozytenzahl vor und nach der Säulenpassage bestimmt wird, zählt Thrombozytenaggregate als Einzelthrombozyten. Eine gemessene Retention und Klebrigkeit könnte somit wieder Ausdruck der Thrombozytenaggregation sein.

Eine verstärkte Retention nach dem Rauchen von 5 Zigaretten war nur beim Citrat-Blut zu beobachten, beim EDTA-Blut zeigte sich keine Änderung. Verschiedene Autoren (136, 46, 279, 238) fanden bei Untersuchungen über die Plättchenaggregation, daß Äthylendiaminotetraessigsäure (EDTA) diese Aggregation hemmt. Diese Hemmung geschieht über eine Bindung von EDTA an zweiwertige Kationen, besonders Kalzium. Citrat übt die gleiche Hemmwirkung aus, jedoch sind höhere Konzentrationen nötig. Diese Hemmwirkung von EDTA auf die Thrombozytenfunktion dürfte verantwortlich dafür sein, daß sich beim EDTA-Blut im Glasperlentest keine signifikanten Befunde ergaben.

Das Rauchen von 5 Zigaretten hat auf alle Fälle einen derart akuten Einfluß auf die Plättchenfunktion, daß nicht nur im Glasperlentest eine verstärkte Klebrigkeit, sondern auch im Plättchenaggregationstest (PAT) eine deutlich ausgeprägte Aggregationszunahme der Thrombozyten beobachtet werden konnte. Nach dem Rauchen von zwei nikotinfreien Zigaretten konnte keine verstärkte Retention im Glasperlentest gefunden werden, die erhöhte Aggregationsneigung war aber auch hier deutlich ausgeprägt. Diese Ergebnisse zeigen, daß nicht nur das Nikotin, wie von einigen Autoren beschrieben (206, 345, 285,

234, 41, s.o.), die Thrombozytenaggregation verstärkt, sondern daß auch andere im Rauch enthaltene Substanzen, besonders offenbar das Kohlenmonoxid, aggregationsfördernd wirken. Die Ergebnisse stehen nicht im Einklang mit Ergebnissen von Levine (199), der nach dem Rauchen einer nikotinfreien Zigarette keine Änderung der Aggregation finden konnte. Levine benützte zur Bestimmung der Plättchenaggregation den von Born (199) eingeführten Aggregationstest mit optischer Dichtebestimmung. Bei diesem Test vollzieht sich die Aggregation nach Zusatz von ADP als standardisiertem Aggregationsstimulus. Dadurch unterscheidet sich diese Methode wesentlich von dem von uns verwendeten Test nach Breddin (s.o.). Andererseits konnte die Arbeitsgruppe um Marshall (206, 207, 211, 209, 214, 51) bei ihren Versuchen am Schwein nach akuter Exposition der Tiere gegenüber CO eine gesteigerte Aggregation im PAT feststellen. Bei ihren Versuchen korrelierte auch die ex-vivo-Aggregation im PAT mit morphologischen Veränderungen an der Gefäßwand der Schweinearterien. Es wäre denkbar, daß das Kohlenmonoxid für die Aggregationssteigerung auch nach dem Rauchen der nikotinfreien Zigaretten verantwortlich ist, indem es in die Interaktion von Gefäßwand und Thrombozyt eingreift und diese stört. Es ist zu klären, ob dieser Mechanismus durch die verminderte Transportkapazität des Hämoglobins für Sauerstoff bedingt ist. Untersuchungen unter Hypoxie und deren Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion sind nötig und werden zur Zeit von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Als sicher gilt, daß auch der chronische Raucher eine erhöhte Plättchenaggregation aufweist (132, 112, s.o.).

Eine Erhöhung der Thrombozytenzahl konnte bei keinem unserer Versuche festgestellt werden.

Ausgehend von den epidemiologischen Ergebnissen über den Zusammenhang Zigarettenrauchen - Lipoproteine - Cholesterin - Arteriosklerose - Herzinfarkt (s.o.) und den Berichten über erhöhtes Serum-Cholesterin, erhöhte ß-Lipoproteine, erniedrigtes $\alpha$-Lipoprotein, erhöhte Triglyzeride in der LDL- und VLDL-Fraktion (56, 39, 253, 40), sowie erniedrigtes HDL (108) bei Zigarettenrauchern (im Vergleich zu Nichtrauchern), erschien es naheliegend im Rahmen unserer Rauchversuche die akuten Auswirkungen von Zigarettenrauchen auf eben diese Parameter zu untersuchen. Kershbaum (179, 178) und Murchison (234) konnten nach dem Rauchen von 2 Zigaretten keine dieser Veränderungen akut nachweisen. In unserer ersten Teilstudie nach dem Rauchen von 5 Zigaretten waren keine signifikanten Veränderungen der Lipoproteine (in der Elektrophorese, s.o.) erkennbar, ebenso nicht nach dem Rauchen von 2 Zigaretten. Das Gesamtcholesterin zeigte auch keine Veränderungen bei den Nikotinzigaretten, wobei es nach dem Rauchen der nikotinfreien Zigaretten ganz leicht, jedoch nicht signifikant anstieg. Überraschend war der zwar geringe, aber signifikante Anstieg des LDL-Cholesterins und der ebenso signifikante Abfall der Triglyzeride nach dem Rauchen dieser nikotinfreien Zigaretten. Diese Ergebnisse überraschen deshalb, da nach eigenen Messungen die verwendete Nikotinzigarette den gleichen CO-Gehalt hatte wie die nikotinfreie Zigarette. Es muß also nach dem Rauchen von 5 Zigaretten mindestens soviel COHb entstanden sein wie nach 15-minütigem Rauchen der nikotinfreien Zigaretten (4-7 Zigaretten).Es hätten sich somit ebenfalls das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride verändern müssen, wenn man das CO als Schuldigen für diese Veränderungen ansehen möchte. Die unterschiedlichen Ergebnisse bei den nikotinhaltigen und nikotinfreien Zigaretten lassen sich aber trotzdem dahingehend interpretieren, daß das Nikotin als Inhalts-

stoff im Zigarettenrauch keine akute Erhöhung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins, sowie keine Erniedrigung des HDL-Cholesterins nach dem Rauchen von 2-5 Zigaretten bewirkt. Das HDL-Cholesterin stieg im Gegenteil nach dem Rauchen von 2 Nikotinzigaretten signifikant, aber nur äußerst schwach, an. Diese Ergebnisse sind natürlich, wie auch alle anderen, unter Berücksichtigung der relativ niedrigen Fallzahlen (n = 10 bzw. n = 5) noch mit Vorbehalt zu sehen.

Ergebnisse von Augustin und Mitarbeiter (23, 22, 24, s.o.) konnten durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden. Diese Forschergruppe konnte zwar nach dem Rauchen von 2 Zigaretten auch keine Erhöhung des LDL-Cholesterins direkt feststellen, folgert jedoch aus anderen Ergebnissen (s.o.) diese Erhöhung. Ebenso war der von Augustin beobachtete HDL-Cholesterin-Abfall bei uns nicht reproduzierbar. Weitere Untersuchungen der Forschergruppe um Augustin mit einem Nikotinkaugummi lassen das LDL-Cholesterin recht beeindruckend ansteigen. Allerdings war dazu auch ein Anstieg des Plasmanikotinspiegels von 1,6 auf 51,2 ng/ml notwendig; dies ist ein Nikotinspiegel, wie er nach Rauchen von sogar 5 Zigaretten kaum erreicht werden kann und etwa 5 mal höher als der nach 1 Zigarette (259) und etwa 2 mal höher als der nach 2 Zigaretten (286, 24) liegt. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß das Nikotin aus dem Kaugummi über die Mundschleimhaut und den Gastrointestinaltrakt resorbiert wird. Diese Art der Nikotinaufnahme findet man vornehmlich beim Pfeifenraucher, der nachgewiesenermaßen die höchsten Nikotinspiegel unter den Rauchern aufweist (335). Wenn Nikotin das Gesamtcholesterin und die sog. "atherogenen" Lipoproteine ungünstig verändert, was Augustin und Mitarbeiter (24) annehmen, so wird die Frage aufgeworfen, warum gerade der Pfeifenraucher das geringste Angio-

pathie-Risiko unter den Rauchern hat. Der Pfeifenraucher weist allerdings auch die niedrigsten COHb-Spiegel auf (335, 334), da er nicht oder nur sehr selten inhaliert. Die Framingham-Studie hat gezeigt, daß bei Zigarettenrauchern das HDL-Cholesterin erniedrigt ist. Sie konnte aber auch zeigen, daß gerade Pfeifenraucher dieselben HDL-Cholesterinspiegel aufweisen wie die Nichtraucher (108). Wie bereits erwähnt, konnten Wald und Mitarbeiter (335, 334) zeigen, daß der COHb-Spiegel im Blut von Rauchern weitaus stärker mit dem Auftreten einer koronaren Herzkrankheit korreliert als die jeweilige anamnestische Raucherver gangenheit.

Ebenso konnten Clyne und Arch (67) nachweisen, daß die Raucher, die an einer peripheren Gefäßkrankheit leiden, signifikant höhere COHb-Spiegel haben als Raucher, die zwar die gleiche Raucheranamnese haben, jedoch an keiner Gefäßkrankheit erkrankt sind.

Die Ergebnisse, die die Framingham-Studie zur Zeit liefert (60), weisen darauf hin, daß die Verminderung des Nikotins im Zigarettenrauch keinen großen Effekt auf das Risiko für die koronaren Herzkrankheiten hat. Diese Befunde stehen in Einklang mit unseren Ergebnissen und unserem theoretischen Modell, daß dem Kohlenmonoxid neben einer akuten auch eine chronische schädigende Rolle auf das Blut und die Gefäßwand im Sinne der Entstehung einer Atherosklerose und Thrombose zukommt (s.u.).

Neben dem Anstieg des COHb um durchschnittlich 1,74 Absol.% (bei den Rauchern um durchschnittlich 2,2 Absol.%) nach 15-minütigem Rauchen von nikotinfreien Zigaretten, was dem Rauchen von 3 Zigaretten entspricht, war bei 4 der 5 Probanden ein deutlicher Abfall des $HbO_2$ um durchschnittlich 11,8% $HbO_2$ meßbar. Ebenso verminderten sich die Vol% $O_2$ nach dem Rauchen

um 1,5 Vol% bei diesen 4 Probanden. Bei einem Probanden stiegen diese Parameter an unabhängig vom COHb-Gehalt des Blutes. Beobachtungen von Sautter (273) am CO-Oximeter zeigten, daß sich obige Parameter sofort deutlich veränderten und die Messungen zu unrealistischen Werten führten, sobald die Blutprobe mit Luftbläschen (infolge der Blutabnahme) "kontaminiert" war. Bei unserem entsprechenden Probanden war diese "Kontamination" der Blutprobe mit Luft zu spät bemerkt worden. Ideal wäre natürlich die Bestimmung obiger Parameter sofort nach der Blutabnahme gewesen, was wegen des langen Transportweges (bis zu 2 Stunden) in unserem Fall nicht möglich war. Der COHb-Wert bleibt jedoch bei kühler Aufbewahrung der Probe konstant.

Die von uns gemessene COHb-Erhöhung durch das Rauchen der nikotinfreien Zigaretten lag etwas niedriger als in den Ergebnissen von Spohr und Mitarbeitern (280). Sie fanden nach dem Rauchen von 2 Zigaretten einen COHb-Anstieg von durchschnittlich 3,2 auf 5,6%. Der von uns gemessene COHb-Wert von 2,6% nach 12-stündiger, nächtlicher Zigarettenabstinenz liegt deutlich unter dem von Spohr und Mitarbeitern gemessenen (4,3% COHb).

Der perkutan gemessene Sauerstoff-Partialdruck im Blut war nach dem Rauchen der nikotinfreien Zigaretten nicht nachweislich erniedrigt. Die Schwankungen während des Rauchens zwischen 76 und 96 mmHg sind vermutlich auf akute Veränderungen des $pO_2$ bzw. der Durchblutung im Hautareal, an dem er ja perkutan gemessen wurde, durch die Inhalation des Rauchs bedingt. Es ist anzunehmen, daß durch die 30 Sekunden normaler und rauchfreier Atmung zwischen den einzelnen Rauch-Inhalationen der möglicherweise verminderte $pO_2$ wieder rasch erhöht wurde, und wegen der relativen Trägheit im Messungsprinzip die $pO_2$-Verminderung nicht direkt mit den Inhalationen korreliert werden konnte.

Auch Rieben (259) fand keine Änderungen im Blutgasverhalten nach Rauchen, obwohl er eine Reduktion der alveolären Durchblutung um 21,6% messen konnte (n = 10).

Inwieweit nun das Nikotin und das Kohlenmonoxid Einfluß nehmen auf Durchblutungsparameter, besonders der Akren, sollten die Untersuchungen mit den Methoden der Volumen-Puls-Oszillographie und Ultraschall-Doppler-Sonographie zeigen:

Zunächst sei die akrale Puls-Volumen-Oszillographie diskutiert (ausgehend von 175):

Die Amplitudenhöhe ist bei dieser Methode wegen verschiedenartigster Störfaktoren nicht exakt eichbar, was aber bei unseren Untersuchungen keine entscheidende Rolle spielte, da es uns nur auf relative intraindividuelle Veränderungen während des Rauchversuchs ankam. Bedeutsam war jedoch, daß die Amplitudenhöhe wie auch die Fläche unter der aufgezeichneten Kurve vom Schlagvolumen und der Autoregulation der Gefäße abhängt. Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang, wenn man die Veränderungen des Oszillogramms nach Arbeitsbelastung (z.B. dosiertes Treppensteigen) betrachtet. Die Ausschläge nehmen dabei wegen Erhöhung des Herzzeitvolumens und gleichzeitiger peripherer Abnahme des Gefäßwiderstandes deutlich zu. Bei Vorhofflimmern oder neurovegetativ labilen Individuen und bei ausgesprochener vasospastischer Diathese sind die Kurven weitaus flacher als normal. Unter gefäßerweiternden Maßnahmen (Wärme, Sympathikusblockade) werden die kleinen Amplituden besonders bei Vasoneuropathien größer. Störende Einflüsse wie Wandsklerose mit Elastizitätsverlust und Hypertonie mit beginnender stenosierender Arteriosklerose konnten bei unseren Untersuchungen wegen des jugendlichen Alters der Probanden ausgeschlossen werden.

Neben der Amplitudengröße und dem Integral der Kurve sind die einzelnen Kurvenformen näher beachtet und ausgewertet worden. Wie oben erwähnt, vertieft sich die Inzisur der Kurve bei maximaler Dilatation und die dikrote Welle nähert sich der Basis. Höherwandern der Dikrotie mit Abflachung der Inzisur spricht dagegen für arterielle Vasokonstriktion.

Ausgehend von den beschriebenen Phänomenen nahmen wir an, daß eine Verminderung der Amplitude (a), eine Abnahme der Höhe der dikroten Welle (h), eine Abnahme der Differenz aus Pulsamplitude und Höhe der dikroten Welle (a-h), wie auch eine Abnahme der katakroten Fläche (K) als Ausdruck eines vasokonstriktorischen Prozesses zu interpretieren seien. Diese Abnahme von a und Abnahme von (a-h) war bei den Rauchversuchen mit Nikotinzigaretten bereits nach dem Rauchen der 1. Zigarette zu verzeichnen. Die Verminderung der Höhe der dikroten Welle (h) war nicht signifikant ($0{,}1 > 2p > 0{,}05$). Die katakrote Fläche (K) zeigte, vermutlich wegen der veränderten Zeitparameter, keine signifikanten Veränderungen. Die Fläche unter der Volumen-Puls-Kurve nahm signifikant ab, was bedeutet, daß nach dem Rauchen der 1. Zigarette pro Herzaktion ein geringeres Blutvolumen die Fingerendglieder durchströmt als vor Rauchen. Dies entspricht auch der Verminderung der Pulsamplitude durch das Rauchen. Die Verminderung von F ist ebenso bedingt durch die Verkürzung der Zeitparameter (Gipfelzeit b, Pulsabfallzeit c); diese wiederum bedingt durch die Erhöhung der Herzfrequenz. Darauf weist auch die Erhöhung des Quotienten a/F hin.

Die gestiegene Herzfrequenz konnte die reduzierte akrale Durchblutung nicht kompensieren, was folgende einfache Rechnung belegt:
Fläche unter der Kurve einer Herzaktion (F) x Herzfrequenz (HF)

F x HF (vor Rauchen) = 313,3 $cm^2$ · Schläge/min ($cm^2 \cdot min^{-1}$)
F x HF (nach 1 Zigarette) = 146,3 $cm^2$ · Schläge/min ($cm^2 \cdot min^{-1}$)

Die akrale Durchblutung sinkt also nach dem Rauchen von nur einer Zigarette um etwa die Hälfte ab.

In der Literatur (182, 133, 227, 326, 288) ist die Steigerung der Kontraktilität des Herzens und der positiv inotrope Effekt, hervorgerufen durch das Zigarettenrauchen, mehrfach und gut belegt. Geht man von diesen Ergebnissen aus, so sieht man in der verminderten akralen Perfusion um so mehr eine Folge vasokonstriktorischer Prozesse. Konsequenterweise wäre aus diesen Ergebnissen und den Angaben in der Literatur auch eine Erhöhung des arteriellen Blutdruckes zu erwarten gewesen. In unseren Untersuchungen war jedoch diese Erhöhung nicht meßbar, was uns an der Annahme zweifeln ließ, daß Rauchen oder Nikotin das Herzzeitvolumen vergrößert. Der intravasale Druck (P) wird durch den Durchfluß (Q) und durch den Abflußwiderstand (R) bestimmt:

$$P = Q \cdot R$$

Wenn man die verschiedenen Komponenten, welche den Widerstand regulieren, einsetzt und die Gleichung nach Q auflöst, erhält man das Hagen-Poiseuillesche Gesetz:

$$Q = P \left(\frac{\pi}{8}\right) \left(\frac{1}{\eta}\right) \left(\frac{r^4}{l}\right)$$

P = Druckgradient  r = Radius
$\eta$ = Viskosität  l = Länge

Wie oben im Kapitel über die Viskosität des Blutes bereits erwähnt, ist dieses Gesetz auf in-vivo-Verhältnisse nur mit Einschränkungen übertragbar. Besonders was den Druckgradienten betrifft, spielt die Elastizität der Gefäßwände eine in diesem Gesetz nicht berücksichtigte Rolle.

Wenn wir also sogar nach dem Rauchen von 2 Zigaretten keine Änderungen des Blutdrucks feststellen konnten, so ist auch gemäß der Poisseuilleschen Gleichung der erhöh-

te periphere Widerstand maßgeblich Schuld an der verminderten akralen Durchblutung nach dem Rauchen.

Zu den gemessenen Zeitparametern des Oszillogramms ist zu sagen, daß sich sowohl die Gipfelzeit (b) als auch die Pulsabfallzeit (c) signifikant verkürzen (nach einer Zigarette schon). Diese Verkürzungen dürften durch die Erhöhung der Herzfrequenz und verkürzte Pulswellenlaufzeit bedingt sein. Schon während des Rauchens der 1. Zigarette wird das akrale Gefäßbett schneller "gefüllt" als vor dem Rauchen (Verkürzung der Gipfelzeit). Auch die Pulsabfallzeit (c) ist verkürzt. Beachtet man den Anstieg des Quotienten b/c aus Gipfelzeit (b) und Pulsabfallzeit (c), so sieht man, daß die Erhöhung der Herzfrequenz und die damit verbundene Verkürzung der Pulswellenlaufzeit vornehmlich "zu Lasten" der Pulsabfallzeit (c), besonders der Strecke c-d (siehe obige Abbildung) geht. Die arterielle Grundschwingungsdauer zeigte nämlich bei den Rauchversuchen keine Veränderung. Diese Parameter weisen neben einer veränderten Herzfunktion abermals auf eine Erhöhung des peripheren Widerstandes hin.

Die Ergebnisse von Spohr (286) und Rieben (259) zeigten, daß die Nikotinspiegel im Plasma nach dem Rauchen von 2 Zigaretten nicht so steil abfallen, wie sie zu Beginn des Rauchens angestiegen waren. Bei einigen Probanden stiegen sie sogar nach Beendigung des Rauchens weiter an (s.o.). Diese Befunde erklären die Tatsache, daß wir 5 min nach Beendigung des Rauchens nur eine schwache, aber keine signifikante Rückbildung der veränderten Durchblutungsgrößen beobachten konnten. Auch die Herzfrequenz war 5 min nach Rauchen noch nicht zum Ausgangswert zurückgekehrt und lag mit im Mittel 94,4 Herzaktionen/min noch überraschend hoch.

Auch die nicht deutlich zu beobachtende Verstärkung

in den Durchblutungsänderungen nach dem Rauchen der 2. Zigarette im Vergleich zum Zustand nach Rauchen der 1. Zigarette entspricht der Beschreibung von Roth und Mitarbeiter (264), daß sich Herz- und Kreislaufwirkung bereits mit dem ersten Zug unmittelbar einstellen und durch nachfolgende Stoßaufnahmen des Nikotins im wesentlichen nur noch auf der gleichen Höhe gehalten werden.

Die Ergebnisse der gleichzeitig durchgeführten Ultraschall-Doppler-Sonographie zeigten keine Veränderungen der Blutstromgeschwindigkeit während des Rauchens. Hierbei muß bemerkt werden, daß die registrierte Blutstromgeschwindigkeit abhängig ist vom Winkel zwischen Gefäß und Doppler-Sonde. Wir waren bemüht, immer einen Winkel von $45^{\circ}$ einzuhalten, leichte Abweichungen können aber nicht ausgeschlossen werden. Eine signifikante Veränderung war nur bei der Gipfelzeit (b') aufgetreten. Sie nahm 5 min nach dem Rauchen signifikant zu, was bedeutet, daß mit dem Absinken der Herzfrequenz nach dem Rauchen die Beschleunigung des Blutes abnimmt. Während des Rauchens war wegen der angestiegenen Herzfrequenz die Dauer einer USD-Aktion (g') verkürzt.

Besondere Beachtung verdient das Verhalten des frühdiastolischen Dip (e'). Der frühdiastolische Dip nahm nach dem Rauchen der 1. Zigarette nur bei 3 der 5 Probanden deutlich zu, d.h. bei ihnen verstärkte sich der frühdiastolische Rückfluß. Da eine Zunahme des frühdiastolischen Dip ebenfalls auf eine Vasokonstriktion, besonders auf eine Zunahme des Widerstandes peripher der Ableitungsstelle hinweist, steht dieses Ergebnis in Einklang mit obigen Befunden des Volumen-Puls-Oszillogramms. Eine sehr auffallende Veränderung zeigte ein Proband, dessen diastolische Grundgeschwindigkeit vor Rauchen 10 mm über der Null-Linie der Eichzacke lag,

was auf einen Zustand starker Dilatation des peripheren Gefäßbetts hinweist. Nach dem Rauchen der 1. Zigarette war jedoch seine frühdiastolische Geschwindigkeit 0,5 mm unter diese Null-Linie abgesunken und es bildete sich so ein deutlicher frühdiastolischer Dip aus, was für eine Konstriktion des peripheren Gefäßbetts (bei uns der Hand) spricht. Auffallend war weiterhin, daß gerade dieser Proband nach der 2. Zigarette eine starke Übelkeit verspürte, verbunden mit der oben beschriebenen sympathikotonen Reaktion, so daß er sich hinlegen mußte. 5 min nach dem Rauchen erholte sich der Proband wieder völlig. Bei diesem Befund kann man davon ausgehen, daß besonders vegetativ labile Personen weitaus heftiger auf das Rauchen ansprechen. Der beschriebene Proband war übrigens Raucher (25-30 Zigaretten/Tag), raucht jedoch niemals nüchtern.

Mißt man die Strecke zwischen dem Beginn der Beschleunigung des Blutes (USD-Hämotachygramm) und dem Beginn der Pulswelle (Oszillogramm), so könnte man daraus Rückschlüsse auf die Pulswellenlaufzeit ziehen. Bei unseren Untersuchungen blieb diese Strecke gleich. Dies ist vermutlich dadurch bedingt, daß die Strecke zwischen Ableitung des Hämotachygramms (A. radialis prox. des Handgelenks) und Ableitung des Oszillogramms (Fingerendglieder) zu kurz ist, um relevante meßbare Veränderungen festzustellen.

Wenn man die Veränderungen der akralen Durchblutung an Daumen und Mittelfinger getrennt betrachtet, so sieht man, daß am Daumen die Durchblutung durch das Rauchen der Nikotinzigarette stärker eingeschränkt wird als am Mittelfinger. Sowohl die Fläche (F) als auch die Amplitude (a) des Puls-Oszillogramms sind nach dem Rauchen der 1. Zigarette am Daumen stärker verkleinert als am Mittelfinger.

Man sieht aber auch, daß nach dem Rauchen der 2. Zigarette die Abnahme der Durchblutung am Mittelfinger stärker ausgeprägt ist als am Daumen. Die Pulskurvenfläche (F) hatte sogar am Daumen nach der 2. Zigarette wieder zugenommen. 5 Minuten nach Beendigung des Rauchens steigt die Durchblutung am Mittelfinger viel schneller wieder an als am Daumen (siehe folgende Abb. 25 und 26). Bei beiden Meßgrößen (Amplitude a, Fläche F) korrelierten $D_I$ und $D_{III}$ sehr gut miteinander.

Für F: $\varrho = 0{,}865$
für a: $\varrho = 0{,}980$

Pulskurvenflächen (F):

| | $D_I$ | $D_{III}$ |
|---|---|---|
| I - II | 2,45 ± 1,54 | 1,36 ± 0,98 |
| II - III | -0,47 ± 1,01 | 0,21 ± 0,66 |
| III - IV | -0,62 ± 0,77 | -1,14 ± 1,24 |

Amplituden (a):

| | $D_I$ | $D_{III}$ |
|---|---|---|
| I - II | 12,41 ± 12,36 | 9,8 ± 7,76 |
| II - III | 1,5 ± 3,5 | 1,82 ± 3,5 |
| III - IV | -3,8 ± 6,33 | -6,2 ± 3,78 |

I = vor Rauchen
II = nach 1 Zigarette
III = nach 2 Zigaretten
IV = 5 Minuten nach Beendigung des Rauchens

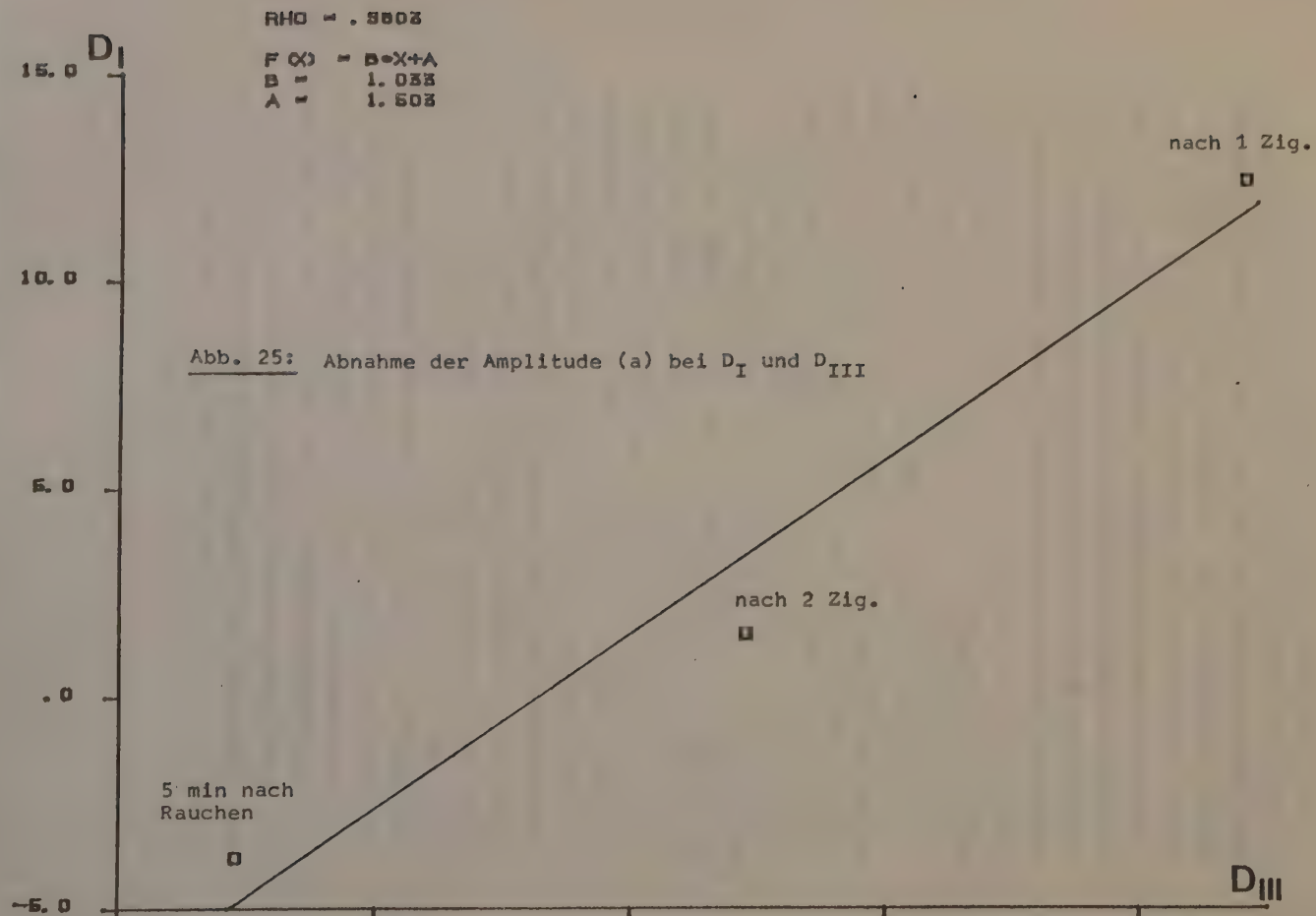



Abb. 25: Abnahme der Amplitude (a) bei $D_I$ und $D_{III}$

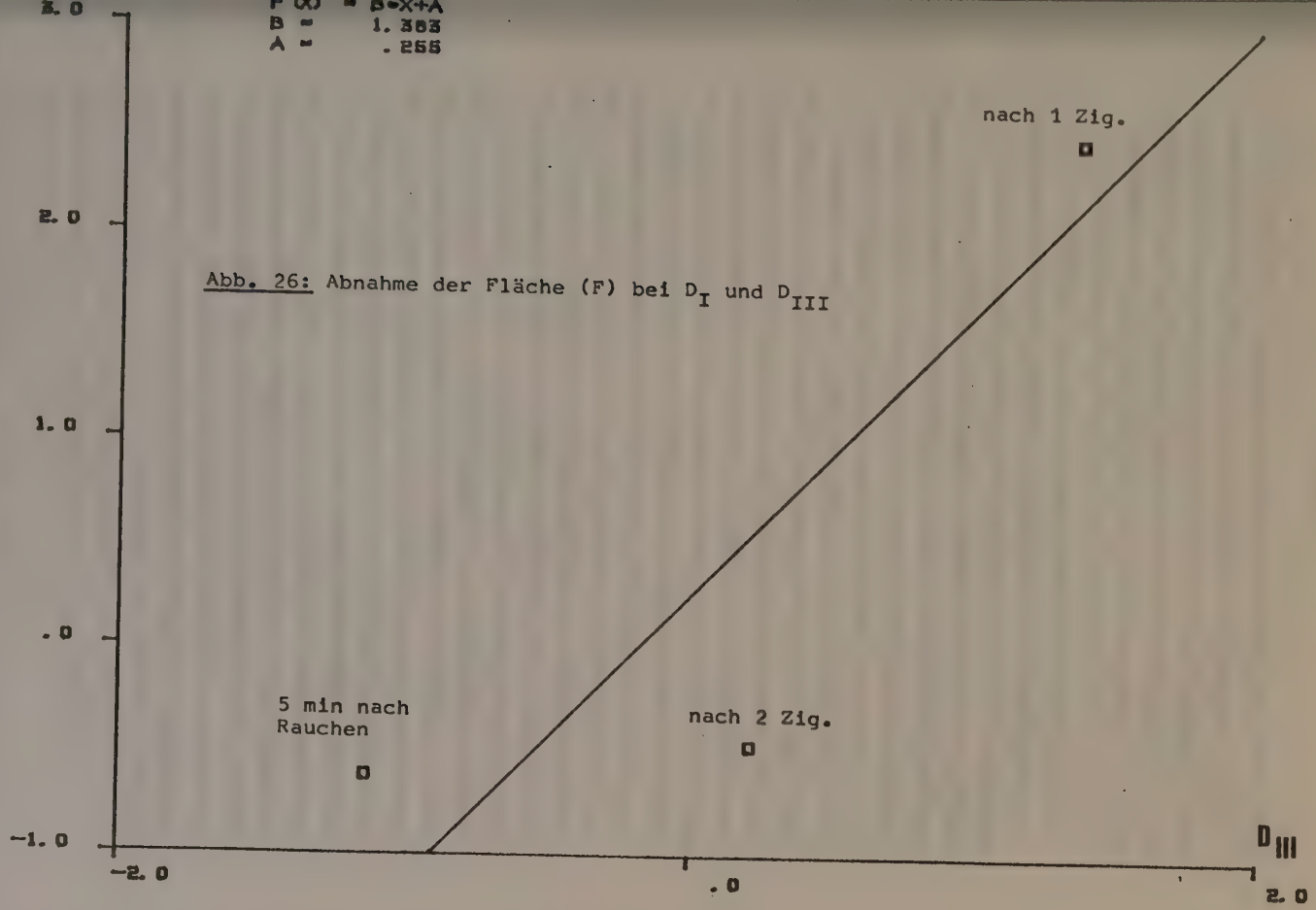



Abb. 26: Abnahme der Fläche (F) bei $D_I$ und $D_{III}$

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, daß Daumen und Mittelfinger verschiedene anatomische Bedingungen - z.B. bezüglich der vegetativen Innervation - darstellen. Auch hier muß allerdings die kleine Anzahl der Probanden beachtet werden (n = 5).

Um die Nikotinwirkung auf die akrale Durchblutung und den Kreislauf abzugrenzen, führten wir die gleichen Versuche mit nikotinfreien Zigaretten durch. Während bei der Ultraschall-Doppler-Untersuchung keine Veränderungen sichtbar waren, zeigten sich im Oszillogramm leichte Veränderungen (Verkürzung) der Pulsabfallzeit (c), sowie ein Abfall des Quotienten c/d. Diese Ergebnisse konnten nicht verwertet werden, da sich weder die Gipfelzeit (b) verlängerte, noch die Herzfrequenz zunahm. Auch der Anstieg des Quotienten a/F war nicht verwertbar, da sich weder die Gipfelzeit (a), die Fläche unter der Volumen-Pulskurve einer Herzaktion (F), noch die Höhe der dikroten Welle (h) gleichsinnig und signifikant veränderten. Es kann also gefolgert werden, daß sich die akrale Durchblutung durch das Rauchen einer nikotinfreien Zigarette nicht ändert, und somit das Kohlenmonoxid in einer Höhe, wie es der Raucher in kurzer Zeit aufnimmt, keinen akuten Einfluß auf obige Durchblutungsparameter hat; was nicht heißt, daß das Kohlenmonoxid keine Auswirkungen auf die Hämorheologie haben könnte (s.o. Störung der Thrombozytenfunktion).

Um die selbstgefertigte nikotinfreie Zigarette mit der Standard-Nikotinzigarette (E 76) in Bezug auf das gemessene COHb vergleichen und schließlich gleichsetzen zu können, führten wir CO-Messungen mit sog. Spürröhrchen durch. Pro Zug konnten wir eine Konzentration von 0,2-0,4 Vol% CO im Rauch nachweisen, was einer Konzentration von 2000-4000 ppm CO entspricht. Diese Werte

differieren stark mit den in der Literatur angegebenen Werten (Angaben bis zu 5,0 Vol% CO). Birnstingl (41) und Goldsmith (114) geben einen Wert von 400 ppm CO im Zigarettenrauch an. Sie gehen davon aus, daß diese niedrigere Konzentration dadurch entsteht, daß beim Zug an der Zigarette der Rauch mit Luft vermischt wird. Genau diese Bedingung war aber bei unserer Meßmethode mittels eines blasebalgähnlichen Ansauggerätes erfüllt. Dieses Ansauggerät hatte eine Hubhöhe von 100 ml, also etwa das dreifache wie sie der Raucher beim Zug an der Zigarette erzeugt. Insoweit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Birnstingl (41) und Goldsmith (114) ungefähr überein.

Das Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) zeigte nach dem Rauchen der Nikotinzigaretten eine deutliche und signifikante Erhöhung um 6,3 U/l. Diese Erhöhung war nach dem Rauchen der nikotinfreien Zigaretten nicht meßbar. Es wäre folglich denkbar, daß dieses Enzym durch eine direkte Schädigung von Zellen der Atemwege und des Lungenparenchyms vermehrt anfällt. Hierzu soll noch bemerkt werden, daß Spohr und Mitarbeiter (286) einen deutlichen Anstieg des Laktats während des Rauchens messen konnten. LDH katalysiert die Umwandlung von Pyruvat in Laktat und umgekehrt und ist so das zentrale Enzym des anaeroben Glukose-Stoffwechsels. Bei Sauerstoffmangel, vor allem in den Erythrozyten, die keine Atmunskette haben, katalysiert die LDH die Reaktion Pyruvat ⟶ Laktat.

Der gefundene, leicht angedeutete Anstieg des Nüchtern-Blutzuckers beim Rauchen der Nikotinzigaretten ist wegen der geringen Fallzahl (n = 4) schlecht zu diskutieren, entspricht aber Befunden, die wir auch am Miniaturschwein erheben konnten. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß der Nüchtern-Blutzucker durch Zigarettenrauchen ansteigt, was mehrfach in der Literatur belegt ist (s.o.). Nach Rauchen von nikotinfreien Zigaretten konnte kein Anstieg beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, daß der Blutzuckeranstieg ebenfalls eine katecholaminvermittelte Nikotinwirkung ist.

Allgemeine Beurteilung

Gemäß den Ergebnissen zahlreicher epidemiologischer Untersuchungen ist das Zigarettenrauchen als Risikofaktor für Arteriosklerose und Thrombose, besonders für die koronare Herzkrankheit und die arterielle Verschlußkrankheit der Beinarterien, anzuerkennen. Nicht nur prospektive epidemiologische Beobachtungen konnten dies beweisen, sondern auch klinische, pathologische und im Labor durchgeführte experimentelle Untersuchungen humoraler Faktoren, sowie Tierversuche.

Als die beiden Hauptschuldigen im Tabakrauch wurden das Nikotin und das Kohlenmonoxid angeklagt und neben den chronischen rückten in letzter Zeit immer mehr die akuten Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, im besonderen auf Endothelläsionen und Hämorheologie, in den Mittelpunkt der Betrachtung.

Heute ist es nötig, die erwähnten Stoffe nicht nur in ihren akuten und chronischen, sondern auch in ihren verschiedenartigen Wirkungen zu differenzieren.

Marshall und Mitarbeiter (214, 247, 207, 206, 211) konnten bei ihren Versuchen am Minischwein mit Nikotin deutliche rheologische Veränderungen des Blutes, sowie Veränderungen der Thrombozytenfunktion im Sinne einer gesteigerten Aggregationsneigung nachweisen. Eine gesteigerte Thrombozytenadhäsion und -aggregation konnten sie ebenso nach Exposition der Tiere gegen niedere Kohlenmonoxidkonzentrationen, denen sich auch der Raucher aussetzt, finden. Diese Ergebnisse korrelierten mit morphologisch faßbaren Schäden an der Gefäßwand.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Erkenntnisse, daß sowohl Nikotin als auch Kohlenmonoxid akut die Thrombozytenfunktion stören und so initiale Veränderungen bei der Arteriosklerose entstehung

verursachen könnten. Beim Nikotin könnten diese Veränderungen der Thrombozytenfunktion ein katecholaminvermittelter Effekt sein, oder via gesteigerter Katecholaminausschüttung durch die erhöhten freien Fettsäuren im Plasma bewirkt werden. Beim Kohlenmonoxid ist eine zumindest teilweise unmittelbare ischämische Schädigung von Thrombozyten und Endothelzellen als Interpretation naheliegend. Aus den eigenen Untersuchungen geht hervor, daß CO alleine und akut die Thrombozytenfunktion stört. Inwieweit Nikotin und CO zusammen einen additiven oder sogar überadditiven Effekt in dieser Hinsicht besitzen, ist schwer zu beurteilen. Die Plättchenaggregation war nach dem Rauchen der Nikotinzigaretten nicht stärker ausgeprägt als nach dem Rauchen der nikotinfreien Zigaretten. Allerdings war eine verstärkte Plättchenretention nur bei den Nikotinzigaretten zu beobachten!

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ist weiterhin zu folgern, daß nur das Nikotin einen deutlichen Einfluß auf die periphere Durchblutung nimmt und somit akut klinische Komplikationen bei bestehender eingeschränkter peripherer Durchblutung bereits nach dem Rauchen von nur einer Zigarette verursachen kann.

Bei Patienten mit Raynaud-Krankheit ist bekannt, daß das Rauchen einen akuten Anfall auslösen kann. Im Anfangsstadium des Raynaud-Anfalles sind meist Daumen und kleiner Finger vom vasospastischen Prozeß ausgeschlossen. Man vermutet eine getrennte vegetative Innervation für $D_I$ und $D_V$ einerseits und $D_{II}$, $D_{III}$, $D_{IV}$ andererseits als Erklärung dieses Phänomens. Bei unseren Versuchen konnte durch das Zigarettenrauchen eben dieses Phänomen nicht erzeugt werden. Im Gegenteil, das Nikotin schien einen stärkeren Einfluß auf die Durchblutung des Daumens zu haben als auf die des Mittelfingers. Trotzdem

normalisiert sich die Durchblutung 5 Minuten nach Beendigung des Rauchens am Mittelfinger viel schneller als am Daumen, was eher für eine nicht-gleichmäßige Gefäßregulation der beiden Finger und einen möglichen zentralen Angriff des Nikotins über eine zentrale Regulation spricht. Andererseits kann ebenso das Kohlenmonoxid für akute Wirkungen im Sinne der Arteriosklerose-entstehung und thrombotischer Ereignisse verantwortlich gemacht werden.

In Bezug auf die Problematik des Herzinfarkts kann eine synergistische Wirkung von Nikotin und Kohlenmonoxid angenommen werden. So wäre die erhöhte Mortalität durch die koronare Herzkrankheit bei Rauchern durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens (Nikotinwirkung), durch eine verminderte Sauerstoffversorgung (CO-Wirkung) des Herzmuskels und durch gesteigerte Thrombozytenaggregation und -adhäsion, die wiederum ihrerseits hämorheologische Veränderungen und vermehrte Neigung zu Rhythmusstörungen zur Folge haben könnte (Nikotin + CO-Wirkung), erklärbar.

In Bezug auf die Problematik der Arteriosklerose-entstehung allgemein könnte das Kohlenmonoxid, im besonderen das COHb, einen arteriosklerotischen Prozeß gerade dadurch initiieren oder fördern, indem es eine chronische Hypoxie für Endothel und Thrombozyt erzeugt. Somit ist die von Marshall (211, 214) formulierte Ansicht zu unterstützen, daß Nikotin mehr über seine akuten kreislauffunktionellen und hämorheologischen Effekte wirkt, die CO-Belastung jedoch zu morphologisch faßbaren Schäden führt, die der Arteriosklerose-entwicklung Vorschub leisten.

Diese These findet immer mehr Unterstützung durch die Ergebnisse epidemiologischer Forschung. Zum einen ist der Pfeifenraucher, wohl wegen seiner niedrigen CO-Bela-

stung, keinem "koronaren" Risiko ausgesetzt (335, 334), zum anderen hat gemäß neuesten Ergebnissen der Framingham-Studie eine Verminderung des Nikotins in den Zigaretten keinen positiven Effekt auf das "koronare" Risiko (60).

Im Rahmen dieser Überlegungen erscheint es wichtig, auf die manchmal übersteigerten Spitzenwerte der COHb- und Nikotinspiegel bei den Rauchern hinzuweisen. Jeder Raucher kann bestätigen, daß er in Ausnahmesituationen besonderer Streßbelastung oder bei Festen und Feiern bis zum doppelten und dreifachen seiner normalen (bei der Anamneseerhebung angegebenen) Tagesdosis raucht. So könnten gerade diese Spitzenbelastungen im Sinne einer "peak-Problematik" zu kardiovaskulären Dauerfolgen führen. Bei Befragung der Patienten nach ihren Rauchgewohnheiten sollte diese "peak-Problematik" mehr berücksichtigt werden.

Eine andere Form von "peak-Belastung" besteht bei jeder einzelnen Inhalation des Rauchs. Vor allem diese kurzzeitige, wiederholte Spitzenbelastung der Koronarien ist bedeutsam.

Selbstverständlich ist, daß weitere Inhaltsstoffe des Tabakrauchs, die möglicherweise die Arteriosklerose oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen fördern könnten, näher untersucht werden müssen. Immerhin wurde bisher ungefähr ein Dutzend von tausenden Inhaltsstoffen des Tabakrauchs mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Schwefeldioxid sowie Stickoxide sind davon am beachtenswertesten.

Die bei unseren Rauchversuchen erreichten COHb-Konzentrationen werden auch bei kritischen Umwelt- und beruflichen Expositionen gegenüber CO erreicht. Insoweit haben die gewonnenen Ergebnisse auch arbeitsmedizinische Bedeutung. Schon ein ruhender Mensch erreicht bei achtstündiger Exposition gegen 50 ppm CO (früherer MAK-Wert)

immerhin einen COHb-Wert von 6%. Durch das Rauchen am Arbeitsplatz könnte sich eine Kombination beider Expositionen risikosteigernd auswirken. Weiterhin wären Berufsgruppen, die unter hypoxischen Bedingungen arbeiten (z.B. in großen Höhen) verstärkt risikogefährdet, sollte das CO über die Blockade des Hämoglobins für den Sauerstofftransport zusätzlich schädigend wirken.

In unserer Untersuchung an 100 Männern und 93 Frauen war besonders auffällig, daß sich unter den weiblichen Angestellten mehr Raucherinnen fanden als unter den Arbeiterinnen. Dieses Verhältnis ist vermutlich damit zu erklären, daß Arbeiterinnen nach wie vor mehr an traditionellen Formen der Frauenrolle festhalten als die weiblichen Angestellten. Auch die Tatsache, daß sich unter den rauchenden Frauen keine Exraucherinnen befanden, weist auf eine neue Frauenrolle hin, zu deren gesellschaftlicher Freiheit und Selbständigkeit auch die Freiheit gehört, der eigenen Gesundheit zu schaden. Auch: Nachdem der Markt der Männer gesättigt war, wurde der neue Markt der Frauen entdeckt. Die Marketing-Strategen kreierten das Bild einer verführerisch-schlanken, doch cool-erfolgreichen Frau als Hintergrund für sogar neue, nur für Frauen entwickelte Zigarettenmarken. Dem zunehmenden Rauchen von Frauen scheint also eine geschlechtsspezifische Problematik innezuwohnen.

Zum Schluß sei noch ein Ergebnis aus Untersuchungen von Eysenck (88) erwähnt, der die Beziehung zwischen Rauchgewohnheit und Persönlichkeit untersuchte. Er fand die höchsten Skalenwerte der Extraversion bei

starken Zigarettenrauchern. Die Raucherpersönlichkeit sei im Sinne der Extraversion durch Reizhunger charakterisiert, aber auch durch den Faktor "Soziabilität", d.h. der Zigarettenkonsum ist vor allem Stimulans zum Zweck der Leistungssteigerung und Bedürfnis, einem gesellschaftlichen Angebot zu entsprechen.

Trotzdem bleibt der Zigarettenrauch der - theoretisch - am leichtesten zu eliminierende Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Bedeutung des inhalierenden Zigarettenrauchens als Arteriosklerose-Risikofaktor 1. Ordnung ist heute unbestritten. Der Mechanismus aber, wie der Zigarettenrauch bzw. dessen Inhaltsstoffe im einzelnen die Funktionseinheit von Blut und Gefäßwand stören, gilt nach wie vor als zu wenig aufgeklärt.

Während früher besonders das Nikotin für die Angiopathieentstehung verantwortlich gemacht wurde, rückte in letzter Zeit immer mehr das Kohlenmonoxid in den Mittelpunkt des Interesses. Diese veränderte Zielrichtung war bedingt durch die Ergebnisse neuerer epidemiologischer Untersuchungen, die zeigen konnten, daß das Angiopathierisiko weitaus mehr mit dem Gehalt an Kohlenmonoxidhämoglobin im Blut korreliert, als mit dem Nikotinspiegel oder der Raucheranamnese. Nachdem die epidemiologische Forschung Ergebnisse über die chronischen Auswirkungen des Zigarettenrauchens auf das Herz-Kreislauf-System geliefert hatte, waren zur näheren Klärung der Nosologie der Angiopathien Untersuchungen notwendig, die die Akutwirkungen erforschten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse über den akuten Einfluß des Zigarettenrauchens auf Kreislauffunktion und frühe Atherogenese durch Versuche am Menschen zu reproduzieren und gegebenenfalls auf ihn zu übertragen. Zu diesem Zweck wurden Rauchversuche an 10 gesunden Studenten durchgeführt, um die akuten Wirkungen von Scheinrauchen und inhalierendem Zigarettenrauchen mit der Testzigarette E 76 auf Hämatokrit, Thrombozytenfunktion, Lipoproteine und Blutviskosität zu untersuchen.

In dieser ersten Teilstudie (5 Zigaretten in 25 min) konnte eine signifikante Erhöhung der Thrombozytenretention (aus Zitratblut im Glasperlen-Test nach dem Rauchen gemessen werden.
Ebenso war nach dem Rauchen die Plättchenaggregationsneigung im PAT I signifikant verstärkt. Ansonsten hatte das Rauchen der 5 Zigaretten keinen signifikanten Einfluß auf Hämatokrit, Vollblutviskosität und Thrombozytenretention im Glasperlen-Test mit EDTA-Blut. Auch die Lipoproteine zeigten keine signifikante Änderung.

In einer weiteren Untersuchung wurden im Rahmen einer Pilotstudie Rauchversuche an 6 gesunden Probanden durchgeführt, wobei sowohl nikotinhaltige, wie auch nikotinfreie Zigaretten geraucht wurden. Bei dieser Studie (2 Zigaretten in 10 min) nahm das HDL-Cholesterin gering, aber signifikant zu. Gesamtcholesterin, Triglyzeride und LDL-Cholesterin zeigten keine signifikanten Veränderungen. Ebenso stieg das Enzym Laktatdehydrogenase bei allen Probanden signifikant an. Beim akralen Pulsoszillogramm nahm die Fläche unter der abgeleiteten Kurve einer Herzaktion sowohl am Daumen als auch am Mittelfinger nach dem Rauchen der ersten Zigarette deutlich ab, die Pulsamplitude verkleinerte sich, wobei Daumen und Mittelfinger ein nicht immer synchrones Verhalten zeigten. Die Herzfrequenz, die nach dem Rauchen der ersten Zigarette stark angestiegen war, war 5 min nach dem Rauchen noch nicht auf die Ausgangsfrequenz zurückgegangen. Der Nüchternblutzucker zeigte einen leichten, aber nicht signifikanten Anstieg.

Sowohl das Rauchen der 2 Testzigaretten, wie auch das der nikotinfreien Zigaretten zeigte keinen signifikanten Einfluß auf Hämoglobin, $Hb_E$, Erythrozyten-, Leukozytenzahl, Hämatokrit, Blutdruck und Ultra-Schall-Doppler-Hämotachygramm. Mit der Methode der perkutanen Sauerstoffmessung konnten keine signifikanten Ergebnisse gewonnen werden.

Bei den Rauchversuchen mit nikotinfreien Zigaretten stieg das LDL-Cholesterin nach dem Rauchen signifikant an, die Triglyzeride fielen signifikant ab, das Gesamtcholesterin und das HDL-Cholesterin wurden nicht signifikant beeinflußt. Die LDH zeigten bei dieser Teilstudie große Schwankungen ohne signifikante Veränderungen.

Das COHb erhöhte sich durch das 15-minütige Rauchen der nikotinfreien Zigarette um durchschnittlich 1,74% COHb signifikant. Obwohl sich bei diesem Versuch die Thrombozytenretention nicht signifikant änderte, nahm die Plättchenaggregationsneigung im PAT zu. Um die selbstgefertigte nikotinfreie Zigarette mit der Standard-Nikotinzigarette E 76 vergleichen zu können, führten wir CO- und $SO_2$-Messungen mit sog. Spürröhrchen durch. Bei einer Hubhöhe von 100 ml konnten wir eine CO-Konzentration von 2000-4000 ppm und eine $SO_2$-Konzentration von 150-200 ppm messen.

Für die Messung der Blutviskosität stand ein neues Kapillarviskosimeter zur Verfügung. Dieses Gerät wurde vor den Rauchversuchen erprobt und mit einem Platte/Kegel-Viskosimeter anhand von Messungen mit Blut von 10 weiblichen und 10 männlichen Probanden verglichen. Für beide Geräte wurden Normalwerte bestimmt, und untersucht, inwieweit beide Meßmethoden miteinander korrelieren. Die Korrelationskoeffizienten betrugen bei den niederen Scherraten $\varrho = 0{,}8181$, bei den hohen Scherraten $\varrho = 0{,}7914$. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Meßwerte des Kapillarviskosimeters im niederen Schergradbereich stark zu kritisieren sind und folglich bei Untersuchungen, bei denen Schergrade von unter 100 $s^{-1}$ nötig sind, das Platte/Kegel-Viskosimeter als Meßmethode vorzuziehen ist. Die angegebenen Korrelationen verschlechterten sich beträchtlich, wenn man mit dem Platte/Kegel-

Viskosimeter mit einer Thermostatisierung von 25°C (anstatt wie oben von 37°C) arbeitete. Aus der Beziehung zwischen Hämatokrit und Vollblutviskosität konnten Eichkurven zur Abschätzung der Plasmaviskosität errechnet werden.

In einer weiteren Untersuchung an Personen, die in der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München untersucht worden waren, wurde bei 100 Männern und 93 Frauen das Hämoglobin, die Erythrozyten- und Leukozytenzahl sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit bestimmt. Unter den männlichen Arbeitern überwogen die Raucher mit 54,8%, unter den männlichen Angestellten die Nichtraucher mit 57,9%. Unter den Angestellten hatten fast 3 mal soviele das Rauchen aufgegeben als unter den Arbeitern. Bei den Frauen überwogen sowohl bei den Arbeiterinnen, wie auch bei den Angestellten die Nichtraucherinnen; trotzdem rauchten unter den weiblichen Angestellten 49,3%, unter den Arbeiterinnen nur 36,8%.

Unter den Männern fanden sich mehr Raucher als unter den Frauen; auch rauchten die Männer mehr Zigaretten pro Tag.

Bei den Rauchern konnte ein erhöhtes Hämoglobin gefunden werden, das bei den Männern schwach positiv mit der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten korrelierte.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden und ähnlicher Untersuchungen kann gefolgert werden, daß das Kohlenmonoxid eine sowohl akute, wie auch chronische schädigende Wirkung auf das Gefäßsystem des Menschen haben könnte. Die akute CO-Belastung führt zu Schäden, die der initialen Arteriosklerose entwicklung zuzuordnen sind, die akute Nikotinbelastung verschlechtert die Kreislaufsituation derart, daß klinische Komplikationen bei vorbestehenden Erkrankungen des Gefäßsystems erwartet werden können.

## 6. LITERATUR


1) Albers, J.L., Bierman, E.L.: "The effect of hypoxia on uptake and degradation of lowdensity lipoproteins by cultured human arterial smooth muscle cells". Biochim. Biophys. Acta 424 (1976) 422
2) Amussen, E., Knudson, E.: "Studies in acute but moderate carbon monoxide poisoning". Acta Physiol. Scand. 6 (1943) 67
3) Anderson, E.W., Andelmann, J., Strauch, J.M.: "Effect of low-level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris. A study in ten patients with coronary heart disease. Ann. Intern. Med. 79 (1973) 46
4) AOK-Informationsreihe, Heft 4 (1981)
5) Arfors, K.E., Bergqvist, D.: "Influence of blood flow velocity on experimental hemostatic plug formation". Thromb. Res. 4 (1974) 447-457
6) Armitage, A.K., Davies, R.F., Turner, D.M.: "The effects of carbon monoxide on the development of atherosclerosis in the White Carneau pigeon". Atherosclerosis 23 (1976) 333
7) Arntzenius, A.C., von Gent, C., van der Voort, H., Stegerhoek, C., Styblo, K.: "Reduced high-density-lipoprotein in women aged 40-41 using oral contraceptives". Lancet I (1978) 1221
8) Aronow, W.S., Swanson, A.: "Non-nicotinized cigarettes and angina pectoris". Ann. Intern. Med. 72 (1969) 1227
9) Aronow, W.S., Rokaw, S.N. Circulation 44 (1971) 782
10) Aronow, W.S., Harris, C.N., Isbell, M.W., Rokaw, S.N., Imperato, P.: "Effect of freeway travel on angina pectoris". Ann. Intern. Med. 77 (1972) 669
11) Aronow, W.S., Stemmler, E., Isbell, M.: "Effect of carbon monoxide exposure on intermittent claudication." Circulation 49 (1974) 415

12) Aronow, W.S.: "Carbon monoxide and cardiovascular disease". In: Wynder, E.L., Hoffman, D., Gori, G.B.: "Proceedings 3 rd World Conference Smoking and Health. Vol. 1 (Publ. No. 76-1221 (NIH)), (1975) 321

13) Aronow, W.S., Stemmer, E.A., Zweig, S.: "Carbon monoxide and ventricular fibrillation threshold in normal dogs". Arch. Environ. Hlth. 34 (1979) 184

14) Arsmann, G., Schriewer, H.: "Screening und Therapiekontrolle von Lipidstoffwechselstörungen in der Praxis". Münch. med. Wschr. 122 (1980) Nr. 13, S. 452

15) Astrup, P., Kjeldsen, K., Wanstrup, J.: "Enhancing influence of carbon monoxide on the development of atheromatosis in cholesterol fed rabbits". J. Atheroscler. Res. 7 (1967) 343

16) Astrup, P.: "Intraerythrocytic 2,3-diphosphoglycerate and carbon monocid exposure". Am. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 252

17) Astrup, P., Kjeldsen, K., Wanstrup, J.: "Effects of carbon monoxide exposure on arterial walls". Ann. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 294

18) Astrup, P.: "Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure". Brit. Med. J. 2 (1972) 447

19) Astrup, P., Kjeldsen, K.: "Carbon monoxide, smoking and atheriosclerosis". Med. Clin. of North. Am. 2 (1974) 323

20) Astrup, P.: "Reevaluation of the atherogenetic effects of carbon monoxide". 1. wissenschaftl. Tagung des Forschungsrates "Rauchen und Gesundheit" Hamburg 1978

21) Auerbach, O., Hammond, E.C., Garfinkel, L.: "Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries". New Engl. J. Med. 273 (1965) 775

22) Augustin, J., Pohl, J., Schiele, U., Greeten, H.: "Influence of smoking on lipoprotein metabolism". Europ. J. clin. Invest. 9 (1979) Abstr. 10

23) Augustin, J., Pohl, J., Härtner, R., Spohr, U., Greten, H.: "Der Einfluß von Nikotin auf den Stoffwechsel triglyzeridreicher Lipoproteine". 1. wissenschaftliche Tagung des Forschungsrates "Rauchen und Gesundheit", Hamburg 1978 und: "Akute Auswirkungen des Zigarettenrauchens auf den Fettstoffwechsel, insbesondere die Lipoproteinzusammensetzung bei gesunden Versuchspersonen". 2. wissenschaftl. Tagung des Forschungsrates "Rauchen und Gesundheit" Celle, 5.4.79

24) Augustin, J., Beedgen, B., Spohr, U., Winkel, F.: "Der Einfluß des Rauchens auf die Plasmalipoproteine". Inn. Med. 9 (1982) 104

25) Ayres, S.M., Gianelli, S., Mueller, H.: "Myocardial and systemic response to carboxyhaemoglobin". Am. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 283

26) Aumiller, J.: "Zigarettenschäden, über Grundlagenforschung zur Produktverbesserung". Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1 S. 2

27) Baldauf, W., Wurzinger, L., Schmid-Schönbein, H.: "Hemodynamically induced blood platelet deposits in branched, curved and constricted glasstubes". Pflügers Arch. ges. Physiol. 355, Suppl. (1975) R 38

28) Ball, K., Turner, R.: "Smoking and the heart". Lancet II (1974) 822

29) Bargmann, W.: "Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen". 7., überarb. Aufl.-Stuttgart: Thieme, 1977 S. 291

30) Barnhart, M.J., Cress, D., Henry, R., Riddle, J.: "Influence of fibrinogen split products on platelets". Thromb. Diath. Haemorrh. 17 (1967) 78

31) Barr, D.P., Russ, E., Eder, H.: "Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions". Amer. J. Med. 11 (1951) 480

32) Bassenge, Holtz (München): zit. in 326

33) Becker, L.C., Haak jr.,E.: "Augmentation of myocardial ischaemia by low level carbon monoxide exposures in dogs". Arch. Environ. Hlth. 34 (1979) 274

34) Begg, T.B., Hearus, J.: "Components in blood viscosity; The relative contribution of hematocrit, plasma,fibrinogen, and other proteins". Clin. Sci. 31 (1966) 87

35) Bell, B., Symon, L.: "Smoking and subarachnoidal haemorhage". Brit. med. J. 1 (1979) 6163, 574-583

36) Bender, F., Brisse, B.: Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1, S. 7 zit. bei 299

37) Berg, K., Börresen, A., Dahlèn, G.: "Serum-high-density-lipoprotein and atherosclerotic heart disease". Lancet I (1976) 499

38) Best, E.W.R.: "A Canadian Study of Smoking and Health". Ottawa Department of National Health and Welfare (1966) 137

39) Billimoria, J.D., James, D., Drysdale, J., Wheatley, D., Maclagan, N., Gavey, C.: "Lipaemia and blood coagulation defects in relation to ischaemic heart-disease". Lancet II (1961) 798

40) Billimoria, J.D., Pozner, H., Metselaar, B., Best, F., James, D.: "Effect of cigarette smoking on lipids, lipoproteins, blood coagulation, fibrinolysis, an cellular components of human blood". Atherosclerosis 21 (1975) 61

41) Birnstingl, M.A., Brinson, K., Chakrabarti, B.K.: "The effect of short-term exposure to corbon monocide on platelet stickiness". Brit. J. Surg. 58 (1971) 11

42) Bizzi, A., Taconi, M., Medea, A., Gorattini, S.: "Some aspects of the effect of nicotine on plasma FFA and tissue triglycerides". Pharmacology 7 (1972) 216

43) Blackburn, H., Orma, E., Härtel, G., Punsar, S.: Am. J. med. Sci. 238 (1959) 448

44) Bloxham, C.: "Malignant hypertension and cigarette smoking". Brit. med. J. 1 (1979) 6163, 574-583

45) Blumenthal, J.A.: "Type-A behavior pattern and coronary artherosclerosis". Amer. J. Cardiol. 42 (1978) 583

46) Born, G.V.R., Cross, M.: "The aggregation of blood platelets". J. Physiol. (London) 168 (1963) 178

47) Born, G.V.R., Arfors, K., Bergqvist, D.: "Evidence for inhibition of platelet aggregation by drugs effect on erythrocytes". Nature 261 (1976)

48) Born, G.V.R.: "Initialprozesse der Arteriosklerose". Münch. med. Wschr. 40 (1980) 1351

49) Boss, N., Chmiel, H., Kachel, V., Ruhenstroth-Bauer, G.: "Erythrozytenaggregation bei Nichtrauchern, Rauchern und Herzinfarktpatienten". Blut 27 (1973) 191

50) Braasch, D., Jamet, W.: "Erythrozytenflexibilität, Hämokonzentration und Reibungswiderstand in Glaskapillaren". Pflügers Arch. Physiol. 302 (1968) 245

51) Breddin, K.: "Über die gesteigerte Thrombozytenagglutination bei Gefäßkrankheiten". Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 655

52) Breddin, K., Krzywanek, H.J.: "Thrombocyte function and age. Studies with healthy volunteers, diabetics and patients with vascular disease". In: "Blood Vessels", ed. by Effert, S., Meyer-Erkelenz, J.D., Springer-Verlag Berlin (1976)

53) Bronte-Stewart, B.: Brit. Med. J. I (1961) 379

54) Burch, G.E., de Pasquale, N.: Arch. Kreislaufforschg. 57 (1968) 42

55) Bygdeman, S., Wells, R.: "Studies of platelets adhesiveness, blood viscosity and the microcirculation in patients with thrombotic disease". J. Ater. Res. 10 (1969) 33

56) Caganova, A., Cagan, S., Simka, V.: Bratisl. leR. Listy 50 (1968) 387

57) Carlson, L.A., Böttiger, L.E.: "Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol". Lancet I (1972) 865

58) Caro, C.G., Fitz-Gerald, J., Schroter, R.: "Atheroma and arterial wall shear: Observation, correlation,and proposal for a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis". Proc. R. Soc. Lond. (Biol.) 117 (1971) 109

59) Castelli, W.P.: "Alcohol and blood lipids. The cooperative lipoprotein phenotyping study". Lancet II (1977) 153

60) Castelli, W.P., Dawber, T., Feinleib, M., Garrison, R., McNamara, P., Kannel, W.: "The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham Study".Lancet (1981) 109

61) Chandler, A.B.: "In vitro thrombotic coagulation of the blood". Lab. Invest. 7 (1958) 110

62) Chevalier, R.B., Krumholz, R.A., Ross, J.C.: "Reaction of non-smokers to carbon monoxide inhalation: cardio-pulmonary responses at rest and during exercises". JAMA 198 (1966) 1061

63) Chien, S.: "Present state of blood rheology". In: Meßmer, K., Schmid-Schönbein, H.: "Hämodilution, theoretical basis and clinical application". Int. Symp. Rottach-Egern (1971) Basel: Karger 1972 S. 1

64) Chmiel, H., Mathey, D., Effert, S.: "Rheologische Veränderungen im Blut beim Herzinfarkt und dessen Risikofaktoren". Sonderdruck aus Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 39 (1973)

65) Chmiel, H.: "Zur Blutrheologie in Medizin und Technik". Habilitationsschrift, Aachen 1973

66) Chmiel, H., Thurston, G., Effert, S.: "The clinical importance of the viscoelasticity of blood for stenosis, artificial heart valves and for disturbances of the microcirculation". Sonderdruck 1. wissenschaftl. Tagung des Forschungsrates "Rauchen und Gesundheit", Hamburg 1978 (Literatur beim Verfasser)

67) Chyne, C., Arch, P.: Leserbrief in Lancet, Nov. 7 (1981) 1044

68) Coburn, R.F.: "The carbon monoxide body stores". Am. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 11

69) Cohen, S.I., Deane, M., Goldsmith, J.R.: "Carbon monoxide and survival from myocardial infarction". Arch. Environ. Health 19 (1969) 510

70) Connor, W.E., Hoak, J.C., Warner, E.: "Massive thrombosis produced by fatty acid infusion". J. Clin. Invest. 42 (1963) 860

71) Copley, A.L.: "On the endothelial fibrin layer, fibrin (ogen) polimerization, and thrombosis". In: "Blood Vessels" edited by Effert, S., Meyer-Erkelenz, J.D. Springer (1976)

72) Cowie, J., Sillett, R.W., Ball, K.P.: Lancet I (1973) 1033

73) Cutan. $PO_2$-Monitor: Operating Manual, 1981 by F. Hoffmann-La Roche Co. Ltd., Bioelectronics

74) Davies, R.F., Topping, D.L., Turner, D.M.: "The effect of intermittent carbon monoxide exposure on experimental atherosclerosis in the rabbit". Atherosclerosis 24 (1976) 527

75) Dawber, T.R., Kannel, W.B., Revotskie, N., Stakes, J., Kagan, A., Gordon, T.: "Some factors associated with the development of coronary heart disease. Six years follow up experience in the Framingham Study". Amer. J. Pub. Health 49 (1959) 1349

76) Deykin, D.: "Thrombogenesis". New Engl. J. Med. 276 (1967) 662

77) Dintenfass, L.: "Considerations of the viscosity of red cells and its effect on the viscosity of the whole blood". Angiology 13 (1962) 333

78) Dintenfass, L., Rozenberg, M.: "The influence of the velocity gradient on in vitro blood coagulation and artificial thrombosis". J. Atheroscl. Res. 5 (1965) 276

79) Djojosugito, A.M., Folkow, B., Öberg, B., White, S.: "A comparison of blood viscosity measured in vitro and in a vascular bed". Acta physiol. Scand. 78 (1970) 70

80) Doll, R., Hill, A.B.: Brit. med. J. I (1964) 1399

81) Doll, R., Hill, A.B.: Natn. Cancer Inst. Monog. 19 (1966) 205

82) Dontenwill, W., Chevalier, H.J., Harke, H.P., Lafrenz, U., Reckzeh, G.: "Einwirkung der chronischen Berauchung auf das kardiovasikuläre System des syrischen Goldhamsters". Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 361 (1973) 147

83) Doyle, J.T., Dawber, T.R., Kannel, W.B., Kinch, S.H., Kahn, H.A.: "The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease". J. Amer. med. Ass. 190 (1964) 108

84) Ehrly, A.M., Jung D.: "Circadian rhythm of human blood viscosity". Biorheology 10 (1973) 577

85) Ehrly, A.M., Schrimpf, W.: Herz/Kreislauf 10 (1978) 245

86) Eisen, M.E., Tyson, M., Michael, S., Baumann, F.: "Adhesiveness of blood platelets in arteriosclerosis obliterans, thrombangiitis obliterans, acute thrombophlebitis, chronic venous insufficiency and arteriosclerotic heart disease". Circulation 3 (1951) 271-274

87) Engelberg, H.: "Cigarette smoking and the in vitro thrombosis of human blood". J. Amer. med. Ass. 193 (1965) 1033

88) Eysenck: zit. in: Bräutigam, W.: "Psychosomatische Medizin" Thieme, Stuttgart (1981) S. 140

89) Fabricius, H.A., Deus, B.: "Klinische Prüfung eines CO-Oximeters unter Berücksichtigung erhöhter Konzentrationen abnormaler Hämoglobine". Schriftl. Mitteilung d. Hrsg. Zentrallabor Univ. Klinikum, Freiburg.

90) Fabriszewski, R., Worowski, K.: "Enhancement of platelet aggregation and adhesion by ß-lipoprotein". J. Atheroscler. Res. 8 (1968) 988-990

91) Fahreus, R., Lindqvist, T.: "The viscosity of the blood in narrow capillary tubes". Amer. J. Physiol. 96 (1931) 562

92) Fitz-Gerald, J.M.: "Implication of a theory of erythrocyte motion in narrow capillaries". J. Appl. Physiol. 27 (1969) 912

93) Forstrom, R.J., Voss, G., Blackshear, P.: "Fluid dynamics of particle (platelet) deposition for filtering walls: relationship to atherosclerosis". Trans. ASME 96 (1974) 168-172

94) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie". 3. Aufl. Mannheim, Wien, Zürich: Bibliograph. Institut, 1980, S. 631-638

95) Fox, J.A., Hugh, A.: "Localization of atheroma: Theory based on boundary layer separation". Br. Heart J. 28 (1966) 388-399

96) Franz, L.: "Wirkung von Kohlenmonoxid auf Plättchenaggregation, -adhäsion und Blutviskosität beim Miniaturschwein". Inaugural-Dissertation, LMU-München, 1980

97) Fredrickson, D.S., Levy, R., Lees, R.: "Fat transport in lipoproteins, an integrated approach to mechanisms and disorders". New Engl. J. Med. 276 (1967) 32, 94, 148, 215, 273

98) Friberg, L., Cederlof, R., Lorich, U., Lundman, T., de Faire, U.: Arch. envir. Hlth. 20 (1970) 418

99) Frick, P.: "Blut" in: Siegenthaler W. (Hrsg.) "Klinische Pathophysiologie", Thieme: Stuttgart 1976

100) Friedman, G.: "Mortality in middle-aged smokers and nonsmokers". New Engl. J. Med. 300 (1979) 5, 213-217

101) Friedman, G.: "Mortality in cigarette smokers and quitters". New Engl. J. Med. 304 (1981) 1407

102) Fry, D.L.: "Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients". Circ. Res. 22 (1968) 165-197

103) Fry, D.L.: "Certain hemorheologic considerations regarding the blood vascular interface with particular reference to coronary artery disease". Circulation 40 (Suppl. IV) (1969) 38-59

104) Gaarder, A., Jonsen, J., Hellem, A., Owren, P.: "Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets". Nature (London) 192 (1961) 531

105) Gaarder, A., Laland, S.: "Hypothesis for the aggregation of platelets by nucleotids". Nature (London) 202 (1964) 909

106) Gaehtgens, P.: "Rheologie der Blutströmung in Kapillaren". Med. in uns. Zeit 3 (1979) 5

107) Gärtner, J., Noah-Duesberg, Chr.: "Fluoreszenzangiographische Untersuchungen an der Netzhaut jugendlicher Raucher". Klin. Mbl. Augenklk. 172 (1978) 694-699

108) Garrison, R.J., Kannel, W., Feinleib, M., Castelli, W., McNamara, P., Padgett, S.: "Cigarette smoking and HDL-cholesterol". The Framingham Offspring Study, Atherosclerosis 30 (1978) 17

109) Gedigk, P.: "Örtliche und allgemeine Störungen des Kreislaufs". In: Eder, M., Gedigk, P.: "Lehrbuch der Allgem. Path. und der Path. Anat." 30. Aufl., Springer-Verlag 1977

110) Gelin, L.E.: "Disturbance of the flow properties of blood and its counteraction in surgery". Acta Chir. Scand. 122 (1961) 287

111) Gibbons, G.F., Mitropoulos, K.A.: "Inhibition of cholesterol biosynthesis by carbon monoxide . - Accumulation of lanosterol and 24,25 dihydrolanosterol". Biochem. J. 127 (1972) 315

112) Glynn, M.F., Mustard, J., Buchanan, M., Murphy, E.: "Cigarette smoking and platelet aggregation". Can. Med. Ass. J. 95 (1966) 549

113) Gofman, J.W., Lindgren F., Strisower, B., Delalla, O., Glazier, F., Tamplin, A.: Geriatrics, Minneapolis 10 (1955) 349

114) Goldsmith, Landaw 1968: zit. in 41

115) Goldstein, J.L.: J. clin. Invest. 52 (1973) 1533

116) Gordon, T.: "High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study". Amer. J. Med. 62 (1977) 707

117) Gostomzyk, J.G.: "Schadstoffindex für Zigaretten - eine Hilfe bei der gesundheitlichen Aufklärung?" Münch. med. Wschr. 122 (1980) Nr. 45

118) Gramer, L., Ruof, H.: "Enzym- und Eiweißveränderungen im Serum bei akuter Kohlenmonoxidvergiftung". Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 2275

119) Greten, H.: "Capillary endothelium - the possible site of action of different lipolytic enzymes". In: "Blood Vessels", Hrsg.: Effert, S., Meyer-Erkelenz, J.D.; Springer 1976 S. 11

120) Grette, K.: "Studies on the metabolism of thrombin-catalyzed hemostatic reactions in blood platelets". Acta Physiol. Scand. 56 (Suppl. 195) (1962) 5

121) Grigoleit, H.G., Leonhardt, H., Jacobi, G.: Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 339

122) Gustafson, A., Svanborg, A.: "Gonodal steroid effects on plasma lipoproteins and individual phospholipids". Endocrinology 35 (1972) 203

123) Hacker, H.: Mündliche Mitteilungen

124) Hammond, E.C., Horn, H.: J. Am. Med. Ass. 186 (1958) 1301

125) Hammond, E.C.: J. publ. Hlth. 48 (1958) 1460

126) Hammond, E.C., Garfinkel, L.: Archs. envir. Hlth. 19 (1969) 167

127) Haebisch, H.: "Die Zigarette als Kohlenmonoxidquelle". Arch. Toxikol. 26 (1970) 251-261

128) Haeckel, R., Schneider, B.: "Statistische Modelle und Verfahren beim Vergleich von Analysenmethoden". GIT; Labor Medizin 2 (1980) 81

129) Hämmerlin, G.: "Numerische Mathematik I". B.I. Hochschulskripten; Bibliograph. Institut (1969)

130) Harenberg, J., Walter, E., Spohr, U., Hengen, N., Mörl, H., Weber, E.: Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1 S. 7 zit. bei 299

131) Hartmann, F., Deicher, H.: in: Klinische Pathophysiologie Hrsg.: Siegenthaler, W.; Thieme-Verlag 1975

132) Hawkins, R.I.: "Smoking,platelets, and thrombosis". Nature 236 (1972) 450

133) Health Consequences of Smoking. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington, D.C. 1971

134) Heberer, G., Rau, G., Löhr, H.H.: "Aorta und große Arterien". Springer, Berlin (1966)

135) Hellem, A.J.: "The adhesiveness of human blood platelets in vitro". Scand. J. Clin. Invest. 12 (Suppl. 51) (1960) 1

136) Hellem, A.J.: Ser. Haemat. Vol. 1 (1968)

137) Helman, N., Rubenstein, L.: (Southern California Permanent Medical Group in Los Angeles) zit. bei 257

138) Henschler, D.: "Kohlenoxid". In: Gesundheitschädliche Arbeitsstoffe, Verlag Chemie 1 (1979)

139) Herning, R.: "Puff volume increases when low-nicotine cigarettes are smoked". Brit. med. J. 283 (1981) 6285, 187

140) Hess, H., Frost, H.: "Argumente für eine einheitliche Pathogenese polyätiologischer arterieller Verschlußprozesse". Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 35 (1969) 333

141) Hess, H.: "Stoffwechselkrankheit Arteriosklerose aus angiologischer Sicht". In: 701013 THW; Art. 26

142) Hess, siehe 140

143) Hess, H., Marshall, M., Mallasch M.: "Mittelbare und unmittelbare Nikotinwirkungen auf das arterielle Gefäßsystem". Zeitschr. f. Kardiologie, Band 63 (1973) Heft 6

144) Hess, H., Marshall, M., Mallasch, M.: "Eine einheitliche Theorie der Morphogenese aller obliterierender Angiopathien". VASA 3 (1974) 373

145) Hess, H.: "Deposition of platelets, fibrin, and erythrocytes on arterial walls in experimental animals and mans". In: "Blood Vessels". Hrsg. Effert, S., Meyer-Erkelenz, J.D., Berlin: Springer 1976

146) Hess, H.: "Akute und subakute akrale Ischämie-Syndrome". Münch. med. Wschr. 121 (1979) Nr. 15, S. 517

147) Heuck: zit. in: "Grundlagenforschung" Verf. Thurau, K. in: Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1

148) Heyden, S.: "Epidemiology" in: Atherosclerosis. Hrsg. Schettler, F.G., Boyd, G.S., Elsevier Publishing Company Amsterdam, London, New York 1969

149) Hill, P., Wynder, E.L.: "Smoking and cardiovascular disease. Effect of nicotine on the serum epinephrine and corticoids". Am. Heart J. 87 (1974) 491

150) Hill, P.: "Nicotine: An etiological factor for coronary heart disease". In: Wynder, E.L., Hofmann, D., Gori, G., eds. Proceeding of the 3rd World Conference on Smoking and Health, Vol. 1. DHEW publication no. (NIH) 76-1221 Washington, D.C.: Goverment Printing Office (1976) 313-319

151) Hirsh, J., Mc Bride, J.: "Increased platelet adhesiveness in recurrent venous thrombosis and pulmonary embolism". Brit. Med. J. 2 (1965) 707-799

152) Histand, M.B.: "Influence of hemodynamics on the development of atherosclerosis (alstr.)". Proc. 24th Ann. Conf. Engl. Med. Biol. (1971) 172

153) Horsch, A.: "In vitro Beeinflussung des Lipidstoffwechsels menschlicher Femoralarterienexplantate durch Zigarettenrauchinhalation." Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1 S. 7 zit. bei 299

154) Horsch, siehe 153

155) Hort, W.: "Kreislauforgane" in: Eder, M., Gedigk, P.: "Lehrbuch der Allgemeinen Path. und der Path. Anat.", 30. Auflage, Springer-Verlag 1977

156) Hovig, T.: "Aggregation of rabbit blood platelets produced in vitro by saline "extract" of tendow". Thromb. Diath. Haemorrh. 9 (1963) 248

157) Howard, Jr., C.F.: "Aortic lipogenesis during aerobic and hypoxic incubation". Atherosclerosis 15 (1972) 359

158) Hugod, C., Astrup, P.: "Exposure of rabbits to carbon monoxide and other gasphase constituents of tobacco smoke". Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1, S. 18

159) Hugues, J., Lapiere, C.: "Nouvelles recherches sur l'accolement des plaquettes aux fibres de colleagene". Thromb. Diath. Haemorrh. 11 (1964) 327

160) Hulley, S.B., Cohen, R., Widdowson, G.: "Plasma high-density lipoprotein cholesterol level. Influence of risk factor intervention". J. Amer. med. Ass. 238 (1977) 2269

161) Informationsmaterial der Firma Heraeus-Christ GmbH D-3360 Osterode am Harz, Gipsmühlenweg 62

162) Inter-Society-Comission for Heart Disease Resources. "Atherosclerosis study group and epidemiology study group. Primary prevention of the atherosclerotic disease". Circulation 42 (1970) A 55

163) Isles, C.: "Excess smoking in malignant-phase hypertension". Brit. Med. J. 1 (1979) 6163, 574-583

164) Jabara, J.W., Keefe, T.J., Beaulien, H.J., Buchau, R.M.: "Carbon monoxide: dosimetry in occupational exposures in Denver, Colorado". Arch. Environ. Health 35 (1980) 198

165) Jones, J.G., Lawler, P., Crawby,J.C.W., Minty, B.D., Hulands, G., Veall, N.: "Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers". Lancet I (1980) 66

166) Jorgensen, L., Rowsell, H., Hovig, T., Mustard, J.: "Resolution and organization of platelet-rich mural thrombi in carotid arteries of swine ". Am. J. Path. 51 (1967) 681-719

167) Kachulis, Ch. J.: "Secondhand cigarette smoke. A cause of chronic carbon monoxide poisoning". Postgraduate Med. 70 (1981) 77

168) Kahn, H.A.: Natn. Cancer Inst. Monog. 19 (1966) 1

169) Kannel, W.B., Dawber, T.R., Friedman, D.G., Glemeon, W.E., McNamara, R.M.: "Risc factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease. The Framingham study". Ann. intern. Med. 61 (1964) 888

170) Kannel, W.J., Castelli, W., Gordon, T., McNamara, P.: "Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study". Ann. int. Med. 74 (1971) 1

171) Kannel, W.J., Gordon, T.: "Coronary heart disease, atherothrombotic brain infarction, intermittent claudication - a multivariate analysis of some factors related to their incidence". In: "The Framingham Study", Section 27 (1971), U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Nat. Inst. of Health, Washington D.C.

172) Kannel, W.B., Widmer, L., Dowber, T.: Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 18

173) Kannel, W.B., Gordon, T., Wolf, P.A. , McNamara, P.: "Hemoglobin and the risk of cerebral infarction: The Framingham study". Stroke 3 (1972) 409

174) Kannel, W.B.: Ann. Int. Med. 74 (1973) 1-12

175) Kappert, A.: "Lehrbuch und Atlas der Angiologie" Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 8. Aufl. 1976

176) Karvonen, M., Orma, E., Keys, A., Fidanza, F., Brozek, J.: Lancet, London I (1959) 492

177) Karvonen, siehe 176

178) Kershbaum, A., Bellet, S., Hirabayashi, M., Feinberg, L.J.: J. Am. med. Ass. 201 (1967) 545

179) Kershbaum, A.: "A comparative study of cigarette, cigar and pipe smoking effects on blood lipids, catecholamine excretion and nicotine content of the urine". Acta Cardiol. 23 (1968) 317

180) Keys, A.: "Coronary heart disease in seven countries". Circulation 41 (1970)

181) Kinder, J., Kratzer, M.: "Geschwindigkeitsmessung im Inneren komplizierter Strömungen mit einem Lichtschnittverfahren". Biomed. Technik 20 (1975) 11

182) Klensch, H.: "Direkte und indirekte Nikotinwirkungen". Sandorama (1976) by Sandoz AG, Basel

183) Klose, H.J., Gosen, J.V., Ellinghaus, K., Schmid-Schönbein, H.: "Coagulation of platelet-rich plasma (PRP) and platelet aggregation (P.A.) in viscometric flow". Bibl. anat. No. 11, pp. 98-103, Karger, Basel (1973)

184) Knelson, J.H.: "Unites States air quality criteria and ambient standards for carbon monoxide". Verh. Dtsch. Ing. Ber. 180 (1972) 99

185) Koslowski, L.: "Tar and nicotine delicery of cigarettes". J. Amer. med. Ass. 245 (1981) 158

186) Kott, J.: "EKG- und Pulskurvenanalysen und Induktion eines Bluthochdrucks beim Hanford-Schwein als Vorarbeiten zu Untersuchungen über die frühe Atherogenese". Inaugural-Dissertation LMU München 1980

187) Kozarevic, D., Pirc, B., Dawber, T.R., Kahn, H.A., Zukel, W.J.: J. chron. Dis. 24 (1971) 495

188) Krantz, D.S.: "Psychological correlates of progression of atherosclerosis in men". Psychosom. Med. 41 (1979) 6

189) Kremer, G.J., Niemczyk, H., Poeplau, W., Nicolescu, R.: "Hyperlipoproteinämien bei peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten". In: Störungen des Fettstoffwechsels, Red: P.Schwandt, Verlagsgesellsch. Otto Spatz, München 1973

190) Kroeger, A., Heisig, N., Harders, H.: "Rheologische Aspekte der Blutströmung in Kapillaren bei Lipämie". Klin. Wschr. 48 (1970) 723

191) Kübler, Dietz, Schönig (Heidelberg): zitiert in 326

192) Kuhlmey, K., Bender, F.: "Rauchen und kardiovaskuläre Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung von Kohlenmonoxid". Angiocardiology 2 (1979) 007-010

193) Kjeldson, K.: "Smoking and atherosclerosis. Investigations on the significance of the carbon monoxide content in tobacce smoke in atherogenesis". Dissert. Copenhagen (1969)

194) Kallio, B., Salemivalli, M., Brummer, P.: "Blood viscosity, changes in patients hospitalized because of acute chest pain". Cardiologica 50 (1967) 323

195) Landgraf, H., Fischer, G., Saeger-Lorenz, K., Ehrly, A.: "Einfluß des "chronischen" Rauchens auf die Fließeigenschaften des Blutes". Lebensvers. med. 6 (1981) 135

196) Lang, F.: "Pathophysiologie, Pathobiochemie". Stuttgart: Enke, 1979

197) Langsjoen, P.H., Immon, T.: "Rheologic changes in myocardial infarction". Am. Heart J. 73 (1967) 430

198) Leonhardt, H.G., Grigoleit, J., Reinhardt, J.: Med. Welt 29 (1978) 880

199) Levine, P.H.: "An acute effect of cigarette smoking on platelet function". Circulation 48 (1973) 619

200) Levy, M.L., Share, L.: "The influence of erythrocyte concentration upon the pressure-flow relationships in the dog's hind limb". Circulat. Res. 1 (1953) 247

201) Lindsley, H., Teller, D., Noonan, B., Peterson, M., Mannik, M.: "Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma". Am. J. Med. 54 (1973) 682

202) Logan, R.L.: "Risk factors for ischaemic heart-disease in normal men aged 40 Edinbrugh-Stockholm Study ". Lancet I (1978) 949

203) Lowe, G., Drummond, M., Frobes, G., Barbenel, J., Smith, S.: "Effects of cigarette-smoking on blood rheology". Vortrag Symposium on "Hemorheology et Pathologie", Nancy 1979

204) Lüderitz, P.: "Die nachweisbaren Wirkungen von Kohlenmonoxid auf den menschlichen Organismus". Z. Hygiene und Grenzgebiete 18 (1972) 898

205) Macdonald, L., Edgill, M.: Lancet I (1959) 1115

206) Marshall, M., DeQuiros, J.F.B., Hess, H.: "Wirkungen von Nikotin auf Plättchenaggregation und Blutviskosität beim Miniaturschwein in vivo". Vasa 5 (1976) 287

207) Marshall, M., Hess, H., Staubesand, J.: "Experimentelle Untersuchungen über den Risikofaktor Rauchen". VASA 7, Heft 4 (1978) 389

208) Marshall, M.: "Die Ultraschall-Doppler-Untersuchung in der Angiologie". Münch. med. Wschr. 121 (1979) Nr. 10, S. 339

209) Marshall, M.: "Atherogenese. Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese obliterierender Arteriopathien am Miniaturschwein". Münch. med. Wschr. 121 (1979) 1211

210) Marshall, M.: "Zur Pathogenese der Arteriopathien". Fortschr. D. Med. 5 (1980) 177

211) Marshall, M., Hess, H.: "Beeinflussung der Blutrheologie und Thrombozytenfunktion durch Nikotin, Kohlenmonoxid und Zigarettenrauch beim Miniaturschwein." Microzirk. und Blutrheologie. Eds.: Müller-Wiefel, H., Witzstrock, G., Baden-Baden 136 (1980)

212) Marshall, M.: "Wirkungen niedriger Kohlenmonoxidkonzentrationen auf das Herzkreislaufsystem". Staub-Reinhalt. Luft 41 (1981) 296

213) Marshall, M.: "Wirkung niedriger Kohlenmonoxidkonzentrationen auf das Herz-Kreislauf-System". Staub-Reinhalt. Luft 41 (1981) 296

214) Marshall, M.: "Angiopathie-Risiko inhalierendes Rauchen und die "weniger schädliche Zigarette" - Utopie oder Chance?" Münch. med. Wschr. 123 (1981) Nr. 11 S. 415

215) Marshall, M.: "Kurzes Lehrbuch und Atlas der Ultraschall-Doppler-Sonographie" 1981 Kranzbühler, Solingen

216) Marshall, M.: "Risikofaktoren für die arterielle Verschlußkrankheit". MMW 124 (1982) 20, S. 87

217) Marshall, M.: Mündliche Mitteilungen über einen Glasperlentest zur Bestimmung der Trombozytenadhäsion an Fremdoberflächen.

218) McGill, H.C.: "Potential mechanisms for the augmentation of atherosclerosis and atherosclerotic disease by cigarette smoking". Prev. Med. 8 (1979) 390

219) Meade, T.W., Chakrabarti, R., Haines, A., North, W., Stirling, Y.: "Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations". Brit. Med. J. 1 (1979) 153

220) Merill, E.W.: "Basic problems in the viscometry of non-newtonian fluids". J. Instr. Soc. Am. 2 (1955) 462

221) Merill, E.W., Pelletier, G.: "Viscosity of human blood; Transition from Newtonian to non-Newtonian". In: J. Appl. Physiol. 23 (1967) 178

222) Messmer, K., Sunder-Plassmann, L.: "Hämodilution". Progr. Surg. 13 (1974) 209

223) Miller, G.J., Miller, N.: "Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease". Lancet I (1975) 16

224) Miller, N.E., Weinstein, D., Steinberg, D.: "Binding, internalization, and degration of high density lipoprotein by cultured normal human fibroblasts. J. Lipid Res. 18 (1977) 438

225) Mitchell, J.R.A., Sharp, A.: "Platelet clumping in vitro". Brit. J. Haematol. 10 (1964) 78

226) Mitchell, J.R.A., Schwartz, C.: "Arterial Disease". Oxford, Blackwell Scientific Publishers Ltd., 1965

227) Mörl, H., Koch, A., Comberg, H.U., Spohr, U., Walter, E., Weber, E. (Heidelberg) zit. in 299, S. 6

228) Moeschlin, S.: "Klinik und Therapie der Vergiftungen". Thieme, Stuttgart (1972) S. 176

229) Morrison, E.S., Scott, R., Krans, M., Frick, J.: "Uptake oxidation and esterification of free fatty acids in normal and atherosclerotic rabbit aorta". Biochem. Med. 11 (1974) 153

230) Moss, A.J., Goldstein, S., Greene, W.: "Percursors of ventricular arrhythmias during early pre-hospital phase of acute myocardial infarction". Circulation 11 (1971) 44

231) Movat, H.C., Haust, M., More, R.: "The morphologic elements in the early lessions of atherosclerosis". Am. J. Path. 35 (1959) 93-102

232) Movat, H.C., Mustard, J., Taichman, N., Uriuhara, T.: "Platelet aggregation and release of ADP, serotonin, and histamine associated with phagocytosis of antigen-antibody complexes". Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120 (1965) 232

233) Müller-Mohnssen, H., Baldauf, W., Kratzer, M.: "Experimental results relating to the deposition hypothesis of atherosclerosis". In: "Blood Vessels" Hrsg. Effert, S., Meyer-Erkelenz, J.D., Berlin: Springer 1976

234) Murchison, L.E., Fyfe, T.: "Effects of cigarette smoking on serum-lipids, blood-glucose and platelet adhaesiveness". Lancet 2 (1966) 182

235) Murphy, E.A., Mustard, J.: "Coagulation tests and platelet economy in atherosclerotic and control subjects". Circulation 25 (1962) 114-125

236) Mustard, J.F., Murphy, E.: "Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man". Brit. Med. J. 1 (1963) 846

237) Mustard, J.F.: "Thrombozyten". Ser. Haemat. V. 1, 1968

238) Mustard, J.F., Packham, M.: "Factors influencing platelet function; Adhesion, release,and aggregation". Pharm. Rev. 22 (1970) 97

239) Mustard, J.F.: "Platelets and thrombosis in acute myocardial infarction". Hosp. Pract. 7 (3) (1972) 115-128

240) Nervi, F.O., Dietschy, J.M.: "Ability of six different lipoprotein fractions to regulate hepatic cholesterogenesis in vivo". J. Biol. Chem. 250 (1975) 8704

241) Nordöy, A., Hamlin, J., Chandler, A., Newland, H.: "The influence of dietary fats on plasma and platelet lipids and ADP-induced platelet thrombosis in the rat". Scand. J. Haematol. 5 (1968) 458-473

242) Nüssel, E., Höpker, W.W.: In: "Fortschritte der Arterioskleroseforschung".Banaschewsky, München-Gräfelfing 1973

243) Nüssel, E., Höpker, W.W.: In: "Fortschritte der Arterioskleroseforschung".Banaschewsky, München-Gräfelfing 1973

244) O'Brien, J.R.: "A comparison of platelet aggregation". J. clin. Pathol. (London) 17 (1964) 275

245) Olson, R.M.: "In vivo blood viscosity and hinderance". Amer.J. Physiol. 206 (1964) 955

246) Parving, H.H.: "The effect of hypoxia and carbon monoxide exposure on plasma volume and capillary permeability to albumin". Scand. J. Clin. Lab. Invest. 30 (1972) 49 zit. bei 214

247) Pfaffinger, I., Marshall, M., Hess, H., Staubesand, J.: "Die akute Wirkung von Zigarettenrauch- und Kohlenmonoxidinhalation auf die Arterienwand beim Miniaturschwein". Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 85 (1979) 887

248) Piminger, J.L., Prunty, F.: "Some observations on the blood-clotting mechanism; role of fibrinogen and platelets with references to a case of congenital afibrinogenemia". Brit. J. Exp. Pathol. 27 (1946) 200

249) Pearson, T.C., Wetherley-Mein, G.: "Vascular occlusive episodes and venous hematocrit in primary proliferative polycythaemia". Lancet II (1978) 1219

250) Peter, S., Künzel, J., Weber, G., Kreisel, T.: "A new capillara-viscometer for the measurement of the flow of vital blood". Rheol. Acta 18 (1979) 108

251) Peterson, J.E., Steward, R.D.: "Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men". Arch. Environm. Health 21 (1970) 165

252) Poplawski, A., Skorulska, M., Niewiarowski, S.: "Increased platelet adhesiveness in hypertensive cardiovascular disease". J. Atheroscler. Res. 8 (1968) 721-723

253) Pozner, H., Billimoria, J.: "Effect of smoking on blood-clotting and lipid and lipoprotein levels". Lancet I (1970) 1318

254) Ramström, L.M.: National Smoking and Health Association, Stockholm 1974

255) Rand, P.W., Lacombe, E., Hunt, H., Austin, W.: "Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions". Jour. Appl. Physiologie 19 (1964) 117

256) Reckless, J.P.D.: "High-density and low-density lipoproteins and prevalence of vascular disease in diabetes mellitus". Brit. med. J. I. (1978) 883

257) Reckzeh, G., Dontenwill, W.: "Effect of cigarette smoke on hamsters. A study in skin temperature, body weight, leukocyte and erythrocyte counts". Arch. Environm. Health 20 (1970) 7-15

258) Reploh, H.: "Untersuchungen über die Beeinflussung der Schilddrüse durch Kohlenmonoxidinhalation". Arch. Hyg. Bakt. 120 (1938) 244

259) Rieben, F.W.: "Individuelle Rauchtechnik im Zusammenhang mit CO-Hb und Nikotinspiegel im venösen Blut. Akute kardiopulmonale Reaktionen beim Rauchen. Analyse von 15 Probanden". Wissenschaftl. Symposium am 12. und 13. Januar 1978 Hamburg vom Forschungsrat "Rauchen und Gesundheit".

260) Robertson, A.F.: "Oxygen requirements of the human arterial intima in atherogenesis". Progr. Biochem. Pharmacol. 4 (1968) 305

261) Roka, L.: "Physiologische Wechselwirkungen zwischen Gefäßinhalt und Gefäßwand". Dtsch. Med. J. 18 (1967) 349

262) Rosenblatt, G., Stokes, J., Basset, D.: "Whole blood viscosity, hematocrit and serum lipid levels in normal subjects and patients with coronary heart disease." J. Lab. Clin. Med. 2 (1965) 202

263) Rosenmann, R.H., Friedman, M., Straus, R., Wurm, W., Jenkins, C.D., Messinger, H.B.: "Coronary heart disease in the western collaborative group study". J. Amer. med. Ass. 195 (1966) 130

264) Roth, G.M. et al.: J. Amer. Med. Ass. 125 (1944) 761 zitiert in 94

265) Roughton, F.J.W., Darling, R.C.: "The effect of carbon monoxide on the oxyhaemoglobin dissociation curve". Amer. J. Physiol. 141 (1944) 17

266) Rozenberg, M.C., Stormorken, H.: "Comparison of glass adhesiveness and rate of aggregation of blood platelets". Scand. J. Clin. Invest. 19 (1967) 82-85

267) Sachs, L.: "Angewandte Statistik" zugleich 4. neubearb. Auflage, Springer Verlag 1974

268) Saloojee, Y., Cole, P.: Leserbrief in Lancet, Nov. 7 (1981) 1044

269) Sandritter, W., Thomas, C.: "Histopathologie". 7. Aufl. Schattauer-Verlag 1977

270) Sandritter, W.: "Makropathologie". 4. Aufl., Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag 1977, S. 14

271) Sarin, Ch.L., Austin, J., Nickel, W.: "Effects of smoking on digital blood velocity". JAMA 229 (1974) 1327

272) Sarma, J.S.M., Tillmanns, H., Ikeda, S., Bing, R.J.: "The effect of carbon monoxide on lipid metabolism of human coronary arteries". Atherosclerosis 22 (1975) 193

273) Sautter, R.: Inaugural-Dissertation, LMU-München (in Bearbeitung

274) Seidel, D.: "Plasmalipoproteine in Funktion und Charakterisierung". In: Fettstoffwechsel, Hrsg. Schettler, G., Thieme, Stuttgart (1971)

275) Siggard-Anderson, J., Petersen, F.B., Hansen-Throsen, I.: "Plasma volume and vascular permeability during hypoxia and carbon monoxide exposure". Scand. J. Clin. Lab. Invest. 103 (1968) 39 zit. bei 214

276) Sinapius, D.: "Über Wandveränderungen bei Koronarthrombose". Klin. Wschr. 43 (1965) 875

277) Sinapius, D.: "Die Entstehung subendothelialer Lipophagenherde bei Koronarsklerose". Virchows Arch. path. Anat. 345 (1968) 169-175

278) Sinapius, D.: "The role of platelets in arterial thrombosis". In: "Blood Vessels". Hrsg. Effert, S., Meyer-Erkelenz, L.D., Berlin, Springer, 1976, S. 35

279) Skoza, L., Zucker, M., Jerushalmy, Z., Grant, R.: "Kinetic studies of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate and its inhibition by chelating agents, guanidine compounds and adenosine". Thromb. Diath. Haemorrh. 18 (1967) 713

280) Smith, E.B.: "Quantitative and qualitative comparison of the lipids in platelets, aortic intima and mural thrombi". Cardiovasc. Res. 1 (1967) 111-115

281) Smith, J.R., Landaw, S.: "Smoker's polycythemia". New Engl. J. Med. 298 (1978) 1-6

282) Smoking and Health: "A study of the effects of a reduction in cigarette smoking an mortality and morbidity rates". Department of Health and Social Security, 1972

283) Smoking and Health: "A report of the surgeon general, US Dept. of Health, Education and Welfare, Office of Smoking and Health, Rockvill, MD (1979) 4

284) Solvsteen, P., Kristjansen, P.: "Carbon monoxide,blood viscosity, and development of Buerger's disease". Zschr. Kreislauff. 57 (1967) 790

285) Spohr, U., Hofmann, K., Steck, W., Harenberg, J., Walter, E., Vecsei, P., Hengen, N., Weber, E.: "Plasmanikotin- und COHb-Spiegel nach dem Rauchen nikotinreicher und -armer Zigaretten und ihr Einfluß auf Kreislauf, DBH, Cortisol- und Blutzuckerspiegel sowie auf Plättchenfunktion und Fibrinolyse". 1. wissenschaftl. Tagung des Forschungsrates "Rauchen und Gesundheit", Hamburg, 1978

286) Spohr, U., Hengen, N., Harenberg, J., Walter, E., Augustin, J., Comberg, H.U., Mörl, H., Weber, E.: "Nikotinwirkungen nach Zigarettenrauchen auf Kreislauf und Stoffwechsel unter Berücksichtigung der Plasmanikotin- und COHb-Spiegel". Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1, S. 25

287) Stonesifer, L.D.: " How carbon monoxide reduces plasma volume". New Engl. J. Med. 299 (1978) 311

288) Strauer, B.E.: Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1, S. 8 zit. bei 299

289) Stamler, J.: Bull. N.Y. Acad. Med. 44 (1968) 1476

290) Stamler, J., Bekson, D.M., Lindberg, H.A.: "Risc factors: their role in the etiology and pathogenesis of the atherosclerotic disease". Waverly Press, Baltimore 1973

291) Stein, O., Stein Y.:"Surface binding and interiorization of homologous and heterologous serum lipoproteins by rat aortic smooth muscle cells in culture". Biochim. lipophys. Acta (Amst.) 398 (1975) 377

292) Stock, S.L.: Leserbrief in Lancet, Nov. 7 (1981) 1044

293) Stroscher, G.: "Kohlenmonoxid - eine akute Bedrohung?" Med. Klin. 76 (1981) 28-35

294) Stupfel, M., Bouley, G.: "Physiological and biochemical effects on rats and mice exposed to small concentrations of carbon monoxide for long periods". Am. N.Y. Acad. Sciences 174 (1970) 342

295) Sunder-Plassmann, L., Kloevekorn, W., Messmer, K.: "Blutviskosität und Hämodynamik bei Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel". Anästhesist 20 (1971) 172

296) Schad, H.: "Einfluß von Nikotin auf die Ductus-Thoracicus-Lymphe und die kapilläre Eiweißfiltration bei wachen Hunden". Sonderdruck: ". wissenschaftl. Tagung des Forschungsrates "Rauchen und Gesundheit", Celle, 1979

297) Schadewaldt, H.: "Kultur- und Medizingeschichtliches über den Tabak". Med. Welt 18 (1967) 2189

298) Schettler, G.: "Arteriosklerose-Ätiologie, Pathologie, Klinik und Therapie". Thieme-Verlag-Stuttgart 1961

299) Schettler, G., Brisse, B.: "Herz-Kreislauf-Erkrankungen". Forschungsrat "Rauchen und Gesundheit". Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1

300) Schievelbein, H.: "Nikotin, Pharmakologie und Toxikologie des Tabakrauchs". Georg Thieme, Stuttgart (1968)

301) Schievelbein, H., Londong, V., Londong, W., Grumbach, H., Remplik, V., Schauer, A., Immich, H.: "Nicotine and arteriosclerosis". Z. klin. Chem. klin. Biochem. 8 (1970) 190

302) Schlierf, G., Kahlke, W.: "Fettstoffwechsel". In: Klin. Pathophysiologie, Hrsg. Siegenthaler, W., Thieme-Verlag, Stuttgart 1976, S. 141 ff

303) Schievelbein, H.: Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1 S. 8 zit. in 299

304) Schlierf, G., Oster, P., Lang, P.: "Einflüsse auf die Lipiddiagnostik". Münch. med. Wschr. 13 (1980) 455

305) Schmähl, D.: "Tätigkeit des Forschungsrates Rauchen und Gesundheit". Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1

306) Schmid-Schönbein, H., Wells, R.: "Fluid drop like transition of erythrocytes under shear". Science 165 (1969) 288

307) Schmid-Schönbein, H., Wells, R., Goldstone, J.: "Microrheology of blood: Flow properties of un-anticoagulated blood and low dependent phenomena in blood clotting." Proc. 4th Int. Congr. Pharmacol. Basel Vol. I (1969) 287-299

308) Schmid-Schönbein, H., von Gosen, J., Heinich, L., Klose, H., Volger, E.: "A counter-rotating rheoscope chamber" for the study of the viscorheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry". Microvasc. Res. 6 (1973) 366

309) Schmid-Schönbein, H., Rieger, H., Fischer, Th.: "Fluid-dynamic boundary conditions for thrombotic processes in high shear environments in vivo". In: "Blood Vessels". Hrsg. Effert, S., Meyer-Erkelenz, J.D., Berlin: Springer 1976

310) Schmid-Schönbein, H.: "Microrheology of erythrocytes and thrombocytes, blood viscosity and the distribution of blood flow in the microcirculation". In: Handbuch der allgem. Path., Band 3/7, Hrsg. Meessen, H., Springer 1977

311) Schmid-Schönbein, H., Grunau, G., Bräuer, H.: "Exempla hämorheologica", Albert-Roussel-Pharma. GmbH, Wiesbaden 1980

312) Schmid-Schönbein, H.: "Aderlaß kommt zu neuen Ehren". Münch. med. Wschr. 123 (1981) Nr. 38, S. 1392

313) Schmid-Schönbein, H.: In: "Hindernisse in der Strombahn". Münch. med. Wschr. 123 (1981) Nr. 16, S. 629

314) Schmiterlöw, C.G., Hansson, E.: "Tabacco alkaloids and related compounds". (Hrsg. van Euler, U.S.), Oxford (1965) 75

315) Schneider, G.: "Über die Beeinflussung der Viskosität des Blutes durch das Rauchen". Inaugural-Dissertation, LMU-München, 1969

316) Schneidermann, G., Goldstick, T.: "Carbon monoxide induced arterial wall hypoxia and atherosclerosis". Atheroscl. 30 (1978) 1-15

317) Schneiderman, G., Goldstick, T.K.: "Carbon monoxide induced arterial wall hypoxia and atherosclerosis". Atherosclerosis 30 (1978) 1 zit. bei 214

318) Schulz, H., Wedell, J.: "Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage der Fettphagozytose und des Fett-Transportes durch Thrombozyten". Klin. Wschr. 40 (1962) 1114

319) Schulz, H.: "Thrombozyten und Thrombose im elektronenmikroskopischen Bild". Springer, Berlin 1968

320) Taylor, K.: "Sex differences in the relationships between obesty, alcohol consumption and cigarette smoking and serum lipid and apolipoprotein concentrations in a normal population". Atherosclerosis 38 (1981) 11

321) Texon, M.: "Role of vascular dynamics in the development of atherosclerosis". In: "Atherosclerosis and its origin". Hrsg. Sandler, M., Bourne, G.H., New York, Academic Press (1963) pp. 167-195

322) Texon, M., Imparato, A., Helpern, M.: "The role of vascular dynamics in the development of atherosclerosis". J. Amer. med. Ass. 194 (1965) 1226

323) Tibblin, G., Bergentz, S., Bjure, J., Wilhelmsen, L.: "Hematocrit, plasma protein, plasma volume, and viscosity in early hypertensive disease". Amer. Heart J. 72 (1966) 165

324) Thomas, D.J., DuBoulay, G., Marshall, J.: "Effect of haematocrit on cerebral blood flow in man". Lancet II (1977) 941

325) Thomsen, H.K.: "Carbon monoxide-induced atherosclerosis in primates". Atherosclerosis 20 (1974) 223

326) Thurau, K.: "Grundlagenforschung" Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1, S. 11

327) Thurston, G.: "Blood viscosity and the vessel wall in pulsatile flow". In: "Blood Vessels", Hrsg. Effert, S., Meyer-Erkelenz, J.D., Springer (1976)

328) Tohgi, H., Yamanoucki, H., Murakanie, M., Kameyama, M.: "Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction". Stroke 9 (1978) 369

329) Topping, D.L.: "Acute effects of carbon monoxide on the metabolism of perfused rat liver". Biochem. J. 152 (1975) 425

330) Topping, D.L., Mayer, P.: "Regulation of lipogenes by insulin and free fatty acids in perfused rat liver". Biochem. Soc. Trans. 4 (1976) 717

331) Turner, D.M., Topping, D.L.: "The effect of tobacco smoke and some of its constituents on triglyceride secretion in the squirrel monkey". Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol. 12 (1975) 85

332) Wahl, Kuschinsky (München): zit. in 326
333) Wald, N., Howard, S., Smith, P.G., Kjeldsen, K.: "Association between atherosclerotic diseases and carboxyhaemoglobin levels in tobacco smokers". Brit. med. J. 1 (1973) 761
334) Wald, N.J., Idle, M., Boreham, J., Bailey, A.: "Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxy-haemoglobin levels". Thorax 36 (1981) 366
335) Wald, N.: "Serum cotinine levels in pipe smokers: Evidence against nicotine as cause of coronary heart disease". Lancet II (1981) 775
336) Walter, E., Harenberg, J., Spohr, U., Weber, E.: zit. in Münch. med. Wschr. Suppl. 1 (1980) 7
337) Wanstrup, J., Kjeldsen, K., Astrup, P.: "Acceleration of spontaneous intimal-subintimal changes in rabbit aorta by a prolonged moderate carbon monoxide exposure". Acta Path. Microbiol. Scand. 75 (1969) 353
338) Warner, E.D., Hoak, J., Connor, W.: "The role of fatty acids in platelet aggregation and thrombosis." Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 26 (1967) 249
339) Weber, G., Peter, S., Künzel, J., Kreisel, T., Bubmann, O.: "Die Anwendungsmöglichkeiten der Viskometrie des vitalen menschlichen Blutes in der Inneren Medizin". Verhandlg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84, Bergmann, München, 1979
340) Weir, J.M., Dunn, J.E.: Cancer 25 (1970) 105
341) Weiss, Ch.: "Funktion des Blutes". In: Schmidt, R.F., Thews, G.:"Physiologie des Menschen", Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1977, S. 333
342) Wells, R.E., Denton, R., Merrill, E.: Z. Kreislaufforsch. (1968)
343) Wells, R.,jr., Denton, R., Merrill, E.: "Measurement of biological fluids by cone plate viscometer". J. Lab. Clin. Med. 57 (1961) 626

344) Wells, R., jr., Merrill, E.: "Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationship". J. clin. Invest. 41 (1962) 1591

345) Werle, E., Schievelbein, H.: "Activity of nicotine and inactivity of kallikrein and kaleidin in aggregation of blood platelets". Nature (London) 207 (1965) 871

346) Weslowski, S.A., Fries, C., Sabini, A., Sawyer, P.: "Significance of turbulence in hemic systems and in the distribution of the artherosclerotic lesions". Surgery 57 (1965) 155-162

347) Westfall, T.C., Watts, D.T.: J. appl. Physiol. 19 (1964) 40

348) Whittaker, S.R.F., Winton, F.: "The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hinb limb of the dog and its variation with corpuscular concentrations". J. Physiol. 78 (1933) 339

349) WHO, regional Office for Europe; Ischaemic heart disease registers; Report EURO Copenhagen 8201/5 (1971)

350) Widmer, L.K., Hartmann, G., Duchosalu, F., Plechl, S.: Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1107

351) Wilson, D.E., Lees, R.: "Metabolic relationships among the plasma lipoproteins-reciprocal changes in the concentration of very low and low density lipoproteins in man". J. clin. Invest. 51 (1972) 105

352) Wolfram, G., Zöllner, N.: "Allgemeine Aspekte zur Biochemie". In: "Gefäßerkrankungen". Hrsg. Loogen, F., Credner, K., Verlag G. Witzstock, Baden-Baden, Brüssel (1974)

353) Wood, P.D.: "The distribution of plasma lipoproteins in middle-aged male runners". Metabolism 25 (1976) 1249

354) Woolf, N., Pilkington, T., Carstairs, K.: "The occurrence of lipoprotein in thrombi". J. Path. Bact. 91 (1966) 383-387

355) Wumder, E.L., Stellman, D.: "The impact of long-term filter cigarette usage on lung and larynx cancer". J. Nat. Cancer Inst. (1979) 62

356) Wynder, E.L.: zitiert bei: Schettler, G., Brisse, B.: "Herz-Kreislauf-Erkrankungen" Münch. med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 1 S. 8

357) Zilversmit, D.B.: "A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins". Circulation Res. 23 (1973) 633

Herrn Prof. Dr. med. habil. Markward Marshall, leitender Oberarzt am Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München, danke ich für die Überlassung des Themas, das Überlassen seines Kreislauflabors für die Durchführung des praktischen Teils dieser Arbeit, seine stete Betreuung und Hilfe in allen theoretischen und praktischen Fragen, wie auch für die Durchsicht der Arbeit.

Frau Ruth Reiser danke ich für ihre unermüdliche Hilfe bei der Durchführung des praktischen Teils.

Herrn Dipl. math. Dr. med. Hermann Hacker danke ich für seine Beratung und Hilfe bei allen mathematischen, statistischen und computertechnischen Problemen.

Mein Dank gilt ebenso Fräulein Michaela Stahl für ihre unermüdliche Hilfe bei den Schreibarbeiten.

Mein größter Dank gilt meiner Mutter und meiner Tante Berta, ohne deren Unterstützung diese Arbeit in diesem Umfang nicht möglich gewesen wäre.

LEBENSLAUF

Am 1. Februar 1955 wurde ich als einziges Kind des Bundesbahnbediensteten Franx-Xaver Breu und seiner Ehefrau Frieda Breu, geborene Kuchler, Schneidermeisterin, in München geboren. Mein Bekenntnis ist römisch-katholisch. 1960 verstarb mein Vater an den Folgen einer postoperativen Lungenembolie.
1961 wurde ich in die Volksschule an der Klenzestraße eingeschult, 1965 trat ich in das Pestalozzi-Gymnasium (Musisches Gymnasium) über. 1974 erhielt ich dort mein Reifezeugnis. Im selben Jahr immatrikulierte ich mich an der Ludwig Maximilians-Universität in München im Studienfach Physik. 1975 wurde ich zum Zivildienst im Bezirkskrankenhaus Oberbayern in Haar bei München einberufen. Nach meiner Entlassung aus dem Zivildienst im Jahre 1977 arbeitete ich als freier Musiker in München und immatrikulierte mich im März 1978 abermals an der Ludwig Maximilians-Universität in München im Studienfach Medizin.

| | |
|---|---|
| Ärztliche Vorprüfung: | August 1979 |
| 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: | August 1980 |
| 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: | März 1983 |
| 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: | Mai 1984 |

Erteilung der Approbation: 11.Mai 1984